

[Imprimir](#) | [Cerrar](#)

[Ver documento original](#)

FÓRMULAS QUE CONTIENEN PROTEÍNAS HIDROLIZADAS PARA LA PREVENCIÓN DE ALERGIAS Y DE LA INTOLERANCIA ALIMENTICIA EN LOS NIÑOS

Osborn DA, Sinn J

Esta revisión debe ser citada como: Osborn DA, Sinn J. Fórmulas que contienen proteínas hidrolizadas para la prevención de alergias y de la intolerancia alimenticia en los niños (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 05 Mayo 2003. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

RESUMEN

Antecedentes: Las alergias y las reacciones a los alimentos son comunes y pueden estar relacionadas con los alimentos, incluidas las fórmulas de leche de vaca modificadas. Se han utilizado fórmulas que contienen proteínas hidrolizadas para tratar niños con alergia o intolerancia alimentaria y éstas se recomiendan para la prevención de alergias e intolerancia alimentaria en los niños.

Objetivos: Determinar si el uso de fórmulas hidrolizadas para la alimentación del niño previene la alergia y la intolerancia alimentaria. Si las fórmulas hidrolizadas son efectivas, determinar qué tipo de fórmula hidrolizada es más efectiva, incluidas las fórmulas completa y parcialmente hidrolizadas. Determinar qué niños se benefician, incluidos los niños con bajo o alto riesgo de alergias y los niños que reciben una alimentación temprana, a corto plazo o prolongada, con una fórmula.

Estrategia de búsqueda: Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group) y se incluyeron las búsquedas del Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register) (2003, Número 1), MEDLINE (1966 a enero de 2003), Embase (1980 a enero de 2003) y CINAHL (1982 a enero de 2003) y las revisiones anteriores entre las que se incluyen referencias cruzadas.

Criterio de selección: Ensayos aleatorios y cuasialeatorios que comparan el uso de una fórmula hidrolizada para niños con leche materna o con una fórmula de leche de vaca. Los ensayos con más del 80% de seguimiento de los participantes fueron elegibles para su inclusión.

Recopilación y análisis de datos: Cada revisor evaluó en forma independiente la elegibilidad de los estudios para la inclusión, la calidad metodológica y la obtención de los datos. Los resultados primarios incluían alergia clínica, alergia específica e intolerancia alimentaria. Se realizó el metanálisis usando el modelo de efectos fijos.

Resultados principales: Dieciocho ensayos cumplieron los criterios para la inclusión Ningún ensayo elegible comparó la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con leche materna. Dos ensayos compararon la alimentación temprana, a corto plazo con una fórmula hidrolizada con la alimentación con leche materna y no informaron una diferencia significativa en la alergia infantil o en la alergia a la leche de vaca (ALV) en la niñez. Dos ensayos compararon la alimentación temprana, a corto plazo con una fórmula hidrolizada con la alimentación con una fórmula de leche de vaca y no informaron beneficios significativos. Un estudio cuasialeatorio grande informó una reducción de la ALV infantil al límite de la significación en los niños con bajo riesgo (RR 0,62; IC del 95%: 0,38 a 1,00). Siete estudios compararon la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la fórmula de leche de vaca sin utilizar cointervenciones para la prevención de alergias. El metanálisis de cuatro estudios (386 niños) halló una reducción significativa en la incidencia de alergias en la lactancia (RR característico: 0,63; IC del 95%: 0,47 a 0,85; DR -0,15; IC del 95%: -0,25 a -0,06). Un estudio informó una reducción significativa en la incidencia de alergias en la niñez (RR 0,54; IC del 95%: 0,36 a 0,81). Se hallaron reducciones significativas en la prevalencia de asma en la niñez, la incidencia de eccema en la lactancia y su prevalencia en la niñez, la prevalencia de alergias alimentarias en la niñez y la incidencia de la ALV en la lactancia. Todos los estudios reclutaron niños con alto riesgo de presentar alergia. Solamente tres ensayos que compararon la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con leche de vaca se consideraron con buena metodología. Solamente uno de estos ensayos mostró un beneficio en la niñez (cinco años de edad). Ningún ensayo elegible examinó los efectos de la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada en alergias posteriores a la primera infancia. No se informaron los costes. Tres ensayos compararon la alimentación prolongada con una fórmula completamente hidrolizada con una parcialmente hidrolizada y no informaron una diferencia significativa en la incidencia de alergias en la lactancia.

Conclusiones de los revisores: No existen pruebas que apoyen la alimentación con una fórmula hidrolizada para la prevención de alergias en lugar de la lactancia materna completa. Hay pruebas de que una alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada comparada con una fórmula de leche de vaca reduce la alergia en la lactancia y la niñez y la ALV infantil en los niños de alto riesgo que no pueden recibir lactancia materna completa. Se necesitan ensayos adicionales para determinar si los

beneficios clínicos significativos persisten después de los cinco años de edad y si hay algún beneficio adicional en el uso de una fórmula completamente hidrolizada comparada con una fórmula parcialmente hidrolizada. Deben medirse los costos crecientes de la fórmula y el efecto sobre el cumplimiento.

ANTECEDENTES

Una alergia es una reacción específica a una sustancia normalmente inocua (alergeno) que se caracteriza por una respuesta específica de IgE. Las alergias comunes incluyen rinitis alérgica o fiebre del heno, asma, eccema o dermatitis atópica y alergias alimentarias. Las alergias afectan a más del 20 por ciento de las personas ([Austin 1999](#); [Kuehni 2001](#); [Habbick 1999](#); [Manfreda 2001](#); [Mortz 2001](#); [Ronmark 2001](#); [Sly 1999](#); [Tariq 1998](#)), y la prevalencia de las enfermedades alérgicas podría estar en aumento ([Downs 2001](#); [Huovinen 1999](#); [Kuehni 2001](#); [Sly 1999](#)). Muchas alergias de la niñez persisten en la edad adulta y aproximadamente el 50% de las personas asmáticas en la niñez ([Barbee 1998](#); [Sears 1998](#); [Strachan 1996](#)) y el 80% de las personas que padecían de fiebre del heno ([Greisner 1998](#)) continúan con síntomas. Se informaron síntomas persistentes en el 25 al 50% de las personas con eccema en la niñez a los 16 años ([Williams 1998](#)) y el 45% de los niños de diez años de edad que tuvieron alergia a la leche de vaca (ALV) en la lactancia ([Tikkanen 2000](#)).

Muchos niños con atopía no tienen antecedentes familiares de la misma ([Bergmann 1994](#); [Sears 1996](#); [Tariq 1998](#)). Sin embargo, el riesgo de atopía se incrementa aproximadamente de uno en tres si un familiar de primer grado (padre o hermano) es atópico, y un 70% si ambos padres son atópicos ([Bergmann 1994](#); [Bergmann 1998](#); [Ronmark 2001](#); [Sears 1996](#); [Tariq 1998](#)). El valor predictivo de antecedentes familiares se incrementa con el agregado de la prueba de anticuerpos de IgE en sangre umbilical, aunque su exactitud puede resultar inadecuada para el cribaje (screening) de la población ([Bergmann 1997](#); [Bergmann 1998](#); [Tariq 1998](#)). Una mayor duración de la lactancia materna completa se relacionó con una reducción en la incidencia de alergia en la niñez ([Gruskay 1982](#); [Oddy 1999](#); [Saarinen 1995](#); [Saarinen 2000](#)), aunque no todos los estudios apoyan esta asociación, en especial con la alergia en la edad adulta ([Sears 2002](#); [Wright 2001](#)). Sin embargo, muchos niños no reciben lactancia materna completa (UNICEF). Como consecuencia, los niños pueden recibir una alimentación a corto o largo plazo complementaria o única con una fórmula infantil (generalmente leche de vaca modificada o leche de soja), o pueden interrumpir la alimentación materna y sustituirla por una fórmula.

El término "intolerancia alimentaria" no implica un mecanismo específico sino que se define como una reacción adversa reproducible a un alimento específico o a un ingrediente específico de un alimento. Los mecanismos para la intolerancia alimentaria pueden abarcar defectos enzimáticos, efectos farmacológicos, efectos irritantes y reacciones tóxicas ([David 2000](#); [Host 1994](#); [Host 1995](#)). La intolerancia alimentaria se diagnostica mediante la resolución de síntomas característicos con la eliminación del alimento de la dieta y la confirmación mediante una prueba de provocación cegada. Alrededor del dos al 3% de niños desarrollan una intolerancia a un alimento en particular. Los síntomas principales en los niños con intolerancia comprobada a la proteína de la leche de vaca (IPLV) son gastrointestinales (~50%), dermatológicos (~31%) y respiratorios (~19%) ([Host 1994](#); [Host 1995](#); [Schrandler 1993](#)). Dos de cada tres niños con IPLV tienen antecedentes familiares de atopía ([Schrandler 1993](#)). La IPLV se asocia fuertemente con la alimentación con una fórmula de leche de vaca modificada a niños en el primer mes de vida ([Host 1991](#)). Muchos niños con IPLV se tornan tolerantes con el transcurso del tiempo, aproximadamente un 30% al año, un 50% a los dos años y un 70% a los tres años son tolerantes a las pruebas de provocación con leche de vaca. El riesgo de intolerancia constante se incrementa con las pruebas de atopía ([Host 1995](#); [Carroccio 2000b](#)).

Un diagnóstico de alergia se puede realizar mediante un cuestionario, la evaluación del médico y se puede confirmar mediante una prueba específica cutánea o serológica o mediante la prueba de provocación del alergeno. Los criterios de diagnóstico para diversas condiciones atópicas no son uniformes y el modo de comprobación de la atopía es variable. Aunque las pruebas de hiperactividad bronquial, las pruebas de provocación y las pruebas clásicas de IgE en las que participa la hipersensibilidad tienen una correlación defectuosa con los síntomas de alergia y los signos clínicos ([Darsow 2000](#); [Peat 2000](#)), éstas se relacionan con una mayor probabilidad de alergias y enfermedades significativas ([Ronmark 2001](#); [Sears 1998](#); [Sly 1999](#); [Strachan 1996](#)). Además, existen pruebas de que los cuestionarios, aunque se vean comprometidos por el sesgo de selección y de recuerdo ([Peat 2001](#)), son apropiados para el cribaje (screening) de alergias ([Kilpelainen 2001](#); [Ravault 2001](#)). Esta revisión incluye ensayos que diagnostican alergias mediante cuestionarios o evaluaciones de médicos, con o sin confirmación de pruebas de laboratorio.

Las medidas para prevenir la alergia y la intolerancia alimentaria han incluido evitar alérgenos maternos durante el embarazo ([Custovic 2000](#); [Kramer 2001](#); [Zeiger 1989](#)) y/o lactancia ([Custovic 2000](#); [Zeiger 1989](#)), períodos de lactancia materna completa ([Custovic 2000](#); [Gruskay 1982](#); [Oddy 1999](#); [Saarinen 1995](#); [Saarinen 2000](#)), y la evitación de alérgenos potenciales incluidos los antígenos alimentarios y del medio ambiente en el primer año de vida y posteriormente ([Custovic 2000](#)). Dentro de las fórmulas prescritas a los niños con la intención de prevenir la alergia y la intolerancia alimentaria se encuentran la leche de vaca hidrolizada, las fórmulas elementales y las fórmulas de soja modificada o hidrolizada. Las fórmulas hidrolizadas están diseñadas para modificar la proteína láctea alérgica con el objetivo de prevenir la sensibilización o la intolerancia. Pueden producirse de la leche de vaca o de soja, obtenerse principalmente de las proteínas de la caseína o del suero y estar parcial o completamente hidrolizadas. El objetivo de esta revisión es determinar las pruebas para el uso de las fórmulas hidrolizadas infantiles para la prevención de la alergia y la intolerancia alimentaria. Esta revisión no incluye tratamientos de niños con alergias o intolerancias alimentarias clínicamente reconocidas.

OBJETIVOS

Determinar si el uso de las fórmulas hidrolizadas para la alimentación del niño previene la alergia y la intolerancia alimentaria. Si las fórmulas hidrolizadas son efectivas, determinar qué tipo de fórmula hidrolizada es más efectiva,

incluidas las fórmulas completa y parcialmente hidrolizadas. Determinar qué niños tienen más probabilidades de beneficiarse, incluidos los niños con bajo o alto riesgo de alergias y aquellos que reciben una fórmula de alimentación temprana, a corto plazo o prolongada, complementaria o única.

CRITERIOS DE CONSIDERACIÓN

Tipos de estudios

Ensayos aleatorios y cuasialeatorios que comparan el uso de una fórmula hidrolizada para niños con la leche materna o con una fórmula de leche de vaca modificada. Los ensayos aleatorios y cuasialeatorios (p.ej. que utilizan alternancia) con más del 80% de seguimiento de los participantes fueron elegibles para su inclusión.

Tipos de participantes

Niños en los primeros seis meses de vida sin pruebas clínicas de alergia.

Tipos de intervenciones

Fórmulas hidrolizadas para niños que incluyen:

- Fórmulas de leche de vaca y de soja hidrolizadas
- Fórmulas completa y parcialmente hidrolizadas

Las fórmulas hidrolizadas pueden utilizarse para:

- Alimentación temprana, a corto plazo, complementaria o única con una fórmula en niños que no pueden recibir lactancia materna completa en los primeros días de vida.
- La administración prolongada de suplementos a los niños con lactancia materna completa o la alimentación única con una fórmula en los primeros meses de vida de los niños
- Destete mediante una fórmula infantil

El grupo control puede incluir a niños que reciben:

- Leche materna solamente (mediante amamantamiento o extraída)
- Una fórmula de leche de vaca modificada

Tipos de medidas de resultados

Resultados primarios:

- Todas las atopías, entre las que se encuentran asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica o alergia alimentaria
- Intolerancia alimentaria

Resultados secundarios:

- Asma
- Dermatitis atópica/eccema
- Rinitis alérgica
- Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca o de soja
- Alergia a las proteínas de la leche de vaca o de soja
- Alergia alimentaria
- Intolerancia alimentaria
- Urticaria

- Anafilaxia

Daños potenciales:

- Parámetros de crecimiento entre los que se encuentran la circunferencia de la cabeza y el aumento de peso
- Coste
- Negativa del niño a alimentarse

Una alergia o intolerancia alimentaria específica se puede diagnosticar sobre la base de:

- Antecedentes de síntomas característicos recurrentes y persistentes de la alergia o intolerancia alimentaria
- Diagnóstico médico de alergia o intolerancia alimentaria
- Dentro de la alergia clínica y la intolerancia alimentaria confirmadas mediante pruebas se encuentran la detección de la sensibilización al alérgeno mediante una prueba cutánea o serológica para IgE específica (p.ej. RAST o EAST), el asma confirmada mediante pruebas de la función respiratoria por la presencia de hiperactividad bronquial y la intolerancia alimentaria confirmada mediante pruebas de eliminación/provocación.

Se utilizaron las siguientes definiciones de edad de la alergia:

- Incidencia de alergias infantiles: alergia que se produce hasta los dos años de edad.
- Incidencia de alergias en la niñez: alergia que se produce hasta los diez años de edad (o hasta la edad del último informe entre los dos y diez años).
- Prevalencia de alergias en la niñez: alergia que se informa que estaba presente entre los dos y diez años de edad.
- Alergia en la adolescencia: alergia presente de los diez a los 18 años de edad.
- Alergia en adultos: alergia presente después de los 18 años de edad.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

See: [Cochrane Neonatal Group](#) search strategy

Ver: Estrategia de búsqueda del Grupo Colaborador de Revisión (Collaborative Review Group).

Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group). Ésta incluía búsquedas electrónicas del Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register) (2003, Número 1), MEDLINE (1966 a enero de 2003), Embase (1980 a enero de 2003) y CINAHL (1982 a enero de 2003) y revisiones anteriores incluidas las referencias cruzadas (todos los artículos citados), revisiones anteriores incluidas las referencias cruzadas, resúmenes, conferencias (Pediatric Academic Societies 1998 a 2002 y la Perinatal Society of Australia and New Zealand 1998 a 2003) y las búsquedas manuales de las publicaciones principalmente en el idioma inglés.

La estrategia de búsqueda incluía las siguientes palabras clave, mediante los campos de búsqueda de los resúmenes; encabezados MeSH, encabezado temático refutado, tipo de publicación, palabra del encabezado temático, palabra de texto libre y título: Se realizó una búsqueda en todos los campos para [infant* OR newborn* OR neonat* OR pediatric* OR paediatric*] Y [feed* OR food OR formula* OR hydrolysed* OR allergies OR diet* OR protein OR milk*]. La búsqueda se limitaba a: [random* OR trial* OR comparative study OR controlled study].

MÉTODOS DE REVISIÓN

Cada revisor evaluó en forma independiente la elegibilidad de los estudios para su inclusión. Solamente se incluyeron los estudios con más del 80% de información sobre los niños asignados al azar. Se usaron los criterios y los métodos estándar del Grupo Cochrane de Neonatología para evaluar la calidad metodológica de los ensayos incluidos. La calidad de los ensayos incluidos se evaluó según la adecuación de la asignación al azar y el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de los padres o cuidadores y evaluadores de la intervención y la integridad de la evaluación en todos los individuos asignados al azar. Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la obtención de información y datos relevantes de cada estudio incluido. Cada revisor extrajo los datos separadamente. Los datos se compararon y las diferencias se resolvieron mediante consenso. Se utilizaron los métodos estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Neonatal Review Group) para resumir los datos. Los efectos se expresan como riesgo relativo (RR), diferencia de riesgos (DR) e intervalos de confianza del 95% (IC) para los datos categóricos, y diferencia de promedios ponderados (DPP) e IC del 95% para los datos continuos. Los datos se examinaron para evaluar la heterogeneidad mediante la prueba de ji cuadrado. Se utilizó el modelo de efectos fijos para el metanálisis cuando los niños reclutados y las intervenciones eran similares y no se encontró una heterogeneidad significativa.

Cuando el término "fórmula hidrolizada" se utiliza sin una referencia para tipificar, éste se refiere a fórmulas tanto completa como parcialmente hidrolizadas. Los estudios que utilizaron una fórmula hidrolizada para la alimentación temprana (primeros días de vida) complementaria o única del niño no se combinaron con los estudios que utilizaron una fórmula hidrolizada para la alimentación prolongada. Se realizó un análisis inicial que incluyó todos los estudios para comparar la fórmula hidrolizada versus la fórmula de leche de vaca modificada. Se realizaron todos los análisis posteriores para esta comparación con inclusión de los estudios sin cointervenciones prescritas para la prevención de alergias solamente. La restricción de los análisis posteriores a los estudios sin cointervenciones no se preespecificó en el protocolo, pero es lo más apropiado para los objetivos de la revisión.

Se realizaron análisis de subgrupos según:

- Tipo de leche utilizada en el control: leche materna (del seno materno o extraída o leche de donantes humanos) o una fórmula de leche de vaca modificada.
- Indicación para la intervención: alimentación temprana, a corto plazo complementaria; o alimentación prolongada complementaria o única (esto incluía alimentación prolongada luego del destete).
- Estudios sin cointervenciones: ensayos que utilizaron fórmulas hidrolizadas como única intervención. Los estudios que demoraron la alimentación del niño con sólidos no se definieron como estudios con cointervenciones, a menos que la demora en la administración de los sólidos se realizara en forma diferencial en los grupos de estudio.
- Niños reclutados: de alto riesgo (antecedentes familiares de atopía en familiares de primer grado o nivel alto de IgE en sangre umbilical); o de bajo riesgo (sin antecedentes familiares de atopía)
- Tipo de fórmula hidrolizada que se utilizó: completamente versus parcialmente hidrolizada; o leche de vaca hidrolizada versus leche de soja hidrolizada.
- Alergia clínica confirmada por pruebas: alergia clínica confirmada por la prueba de provocación o la prueba de atopía (p.ej. prueba cutánea o serológica para IgE específica, asma confirmado mediante pruebas para determinar la presencia de hiperactividad bronquial e intolerancia alimentaria confirmada mediante pruebas de eliminación/provocación). En esta definición está incluida la alergia clínica en un paciente donde la atopía se confirmó por pruebas (p.ej. asma cuando la atopía fue confirmada por una prueba de punción cutánea o RAST para IgE específica).

El análisis de sensibilidad (que se planificó pero no se preespecificó en el protocolo) se realizó para los estudios con una buena metodología definida como una asignación al azar y un ocultamiento de la asignación adecuados y menos del 10% de pérdidas durante el seguimiento. Los datos para este análisis se muestran solamente para la comparación de fórmula hidrolizada versus fórmula de leche de vaca modificada en estudios sin cointervenciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los setenta y dos artículos o resúmenes que compararon los tipos de intervenciones elegibles para la revisión no cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión (ver la tabla "Características de los estudios excluidos"). Se excluyeron varios ensayos debido al exceso de pérdidas ([Chan 2002](#); [Decsi 1998](#); [Fukushima 1997](#); [Halken 1992](#); [Moran 1992](#); [Odelram 1996](#); [Raupp 1995](#); [Schmitz 1992](#); [von Berg 2003](#); [Zeiger 1989](#)). De estos, [Decsi 1998](#), [Raupp 1995](#) y [Schmitz 1992](#) no informaron alergias. Dieciocho estudios cumplieron los criterios para la inclusión (Ver: tabla "Características de los estudios incluidos").

Tipos de niños reclutados: la mayoría de los estudios ([Arshad 1992a](#); [Chan-Yeung 2000](#); [Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Chirico 1997](#); [de Seta 1994](#); [Halken 2000](#); [Mallet 1992](#); [Marini 1996](#); [Nentwich 2001](#); [Oldaeus 1997](#); [Tsai 1991](#); [Vandenplas 1992](#); [Willems 1993](#)) reclutaron niños con alto riesgo de alergias sobre la base de antecedentes de alergia en un familiar de primer grado o un nivel alto de IgE en sangre umbilical. Los estudios que no reclutaron a niños de alto riesgo solamente incluyeron: [Juvonen 1996](#) incluyó niños a término sanos aunque el 62% tenía antecedentes familiares de alergia; [Saarinen 1999](#) incluyó niños a término sanos que necesitaban alimentación complementaria en el hospital; [Szajewska 2001](#) incluyó niños de bajo peso al nacer (<2000 g) con tolerancia a la alimentación enteral completa; y [Vandenplas 1993](#) que incluyó niños a término sanos y excluyó a los niños con antecedentes familiares de alergia.

Tipos de intervenciones:

- Ver la "Tabla de estudios incluidos" para los tipos de fórmulas que se utilizaron en cada estudio.
- No se encontró ningún estudio que comparara la alimentación prolongada con una fórmula con la alimentación con leche materna (del seno materno o extraída). Dos estudios ([Juvonen 1996](#); [Saarinen 1999](#)) compararon una fórmula hidrolizada con leche pasteurizada de donantes humanos para la alimentación temprana de los niños. [Juvonen 1996](#) proporcionó alimentación completa con biberón durante tres días y después los niños recibieron lactancia materna completa. [Saarinen 1999](#) proporcionó alimentación complementaria cuando era necesario mientras los niños estaban en el hospital (promedio cuatro días). Por lo tanto, se fomentó la lactancia materna.
- Trece estudios compararon un período prolongado de alimentación completa o complementaria con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca modificada ([Arshad 1992a](#); [Chan-Yeung 2000](#); [Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Chirico 1997](#); [de Seta 1994](#); [Mallet 1992](#); [Marini 1996](#); [Oldaeus 1997](#); [Tsai 1991](#); [Vandenplas 1992](#); [Vandenplas 1993](#); [Willems 1993](#)). De estos, dos estudios ([Arshad 1992a](#); [Chan-](#)

[Yeung 2000](#)) tuvieron medidas adicionales diferenciales de prevención de alergias en el grupo con fórmula hidrolizada (ver "Características de los estudios incluidos"). Tres estudios ([Chirico 1997](#); [Marini 1996](#); [Oldaeus 1997](#)) tuvieron medidas adicionales de prevención de alergias tanto en el grupo con fórmula hidrolizada como en el grupo con fórmula de leche de vaca. Los ocho estudios restantes que compararon una alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca modificada no informaron medidas adicionales de prevención de alergias y están incluidos en el análisis de los estudios sin cointervenciones. El momento y la duración de la alimentación con la fórmula variaban en los estudios. Los estudios sin cointervenciones que asignaron a los niños a una alimentación única con una fórmula durante al menos seis meses incluían [Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [de Seta 1994](#); y [Vandenplas 1992](#). [Mallet 1992](#) asignó niños a una alimentación única o complementaria con fórmula durante al menos cuatro meses, [Tsai 1991](#) asignó niños en el grupo de tratamiento a uno a dos meses de amamantamiento, después a una alimentación única o complementaria si era necesario durante los siguientes cuatro meses, y [Willems 1993](#) asignó niños a una alimentación única con fórmula durante los primeros tres meses. [Vandenplas 1993](#) asignó niños a 13 semanas de alimentación con fórmula.

- Un estudio ([Vandenplas 1993](#)) comparó la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la fórmula de leche de vaca en niños de bajo riesgo pero informó el crecimiento infantil solamente.
- Siete estudios ([Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [de Seta 1994](#); [Mallet 1992](#); [Tsai 1991](#); [Vandenplas 1992](#); [Willems 1993](#)) sin cointervenciones compararon la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada y una fórmula de leche de vaca en los niños de alto riesgo.
- Tres estudios ([Chandra 1989a](#); [Mallet 1992](#); [Szajewska 2001](#)) sin cointervenciones compararon la alimentación con una fórmula completamente hidrolizada con una fórmula de leche de vaca modificada.
- Siete estudios ([Chandra 1989b](#); [de Seta 1994](#); [Szajewska 2001](#); [Tsai 1991](#); [Vandenplas 1992](#); [Vandenplas 1993](#); [Willems 1993](#)) sin cointervenciones compararon la alimentación prolongada con una fórmula parcialmente hidrolizada con una fórmula de leche de vaca modificada.
- Cuatro estudios ([Halken 2000](#); [Nentwich 2001](#); [Oldaeus 1997](#); [Szajewska 2001](#)) compararon una fórmula completamente hidrolizada con una fórmula parcialmente hidrolizada; solamente [Szajewska 2001](#) informó que no hubo cointervenciones, pero no informó alergias. Los otros tres estudios tuvieron las mismas cointervenciones en ambos grupos.
- Un estudio ([Arshad 1992a](#)) comparó una fórmula de soja hidrolizada con una fórmula de leche de vaca modificada. Ningún estudio comparó una fórmula de soja hidrolizada con una fórmula hidrolizada de leche de vaca.

Tipos de resultados:

La mayoría de los estudios informó alergia clínica y atopía o los resultados de las pruebas de provocación en forma separada. Por consiguiente, la mayoría de los resultados informados en esta revisión equivalen a alergia clínica confirmada mediante cuestionarios o evaluaciones de los médicos. Los estudios que realizaron pruebas confirmatorias para atopía incluyen [Arshad 1992a](#) (pruebas de punción cutánea), [Chan-Yeung 2000](#) (pruebas de punción cutánea), [Chandra 1989b](#) (pruebas de punción cutánea, RAST, pruebas de provocación alimentaria a doble ciego y controladas con placebo [DBPCFC del inglés, "double blind placebo controlled food challenges"]), [Chirico 1997](#) (RAST), [Halken 2000](#) (pruebas de eliminación/provocación alimentaria no cegada), [Juvonen 1996](#) (pruebas de punción cutánea), [Mallet 1992](#) (RAST), [Marini 1996](#) (RAST y pruebas de punción cutánea), [Nentwich 2001](#) (IgE específica), [Oldaeus 1997](#) (pruebas de punción cutánea, IgE específica), [Saarinen 1999](#) (pruebas de eliminación/provocación con leche de vaca no cegada), [Tsai 1991](#) (IgE específica, pruebas de punción cutánea), [Vandenplas 1992](#) (IgE específica, pruebas de punción cutánea, prueba de eliminación/provocación alimentaria no cegada). Solamente dos estudios que compararon una fórmula hidrolizada con una fórmula de leche de vaca modificada sin cointervenciones informaron alergias clínicas confirmadas mediante pruebas ([Chandra 1989b](#); [Vandenplas 1992](#)). Las definiciones de alergia variaban según los estudios, pero por lo general, consistían en síntomas persistentes o recurrentes ante la ausencia de otra explicación clínica obvia. Para las definiciones de "cualquier alergia" y alergias individuales para cada estudio, ver "Características de los estudios incluidos". Dos estudios no informaron alergia, pero se incluyeron porque informaron las medidas de crecimiento en los niños de bajo peso al nacer y con bajo riesgo de alergias ([Szajewska 2001](#)) y en niños a término sanos, de bajo riesgo y con una fórmula hidrolizada ([Vandenplas 1993](#)).

METODOLOGÍA DE CALIDAD

Asignación aleatoria: Cinco estudios informaron un adecuado método de asignación al azar ([Arshad 1992a](#); [Chan-Yeung 2000](#); [Chandra 1989a](#); [Chirico 1997](#); [Oldaeus 1997](#)). Ocho estudios informaron asignación aleatoria de los niños pero no el método de asignación al azar ([Chandra 1989b](#); [de Seta 1994](#); [Mallet 1992](#); [Marini 1996](#); [Szajewska 2001](#); [Tsai 1991](#); [Vandenplas 1992](#); [Vandenplas 1993](#)). Cinco estudios informaron métodos de asignación cuasialeatoria, incluidos [Halken 2000](#) (por la fecha de nacimiento), [Juvonen 1996](#) (por el día del mes), [Nentwich 2001](#) (números pares e impares), [Saarinen 1999](#) y [Willems 1993](#) (mes de nacimiento).

El ocultamiento de la asignación fue posible en diez estudios ([Chan-Yeung 2000](#); [Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Chirico 1997](#); [Marini 1996](#); [Oldaeus 1997](#); [Szajewska 2001](#); [Tsai 1991](#); [Vandenplas 1992](#); [Vandenplas 1993](#)). El ocultamiento de la asignación fue incierto en cuatro estudios entre los que se encuentran [de Seta 1994](#) (no informó el método de asignación), [Halken 2000](#) (utilizó un método de asignación cuasialeatoria pero cegó la intervención), [Mallet](#)

1992 (no informó el método de asignación) y [Saarinen 1999](#) (utilizó un método de asignación cuasialeatoria pero cegó la intervención). Los estudios con ocultamiento de la asignación inadecuado incluían [Arshad 1992a](#) (asignación aleatoria prenatal, ingreso postnatal al tratamiento), [Juvonen 1996](#) (asignación cuasialeatoria, estudio no cegado), [Nentwich 2001](#) (asignación cuasialeatoria, prescripción no cegada) y [Willems 1993](#) (asignación cuasialeatoria y estudio no cegado).

Los estudios que informaron el cegamiento del tratamiento fueron [Chandra 1989b](#), [Halcken 2000](#); [Oldaeus 1997](#); [Saarinen 1999](#); [Szajewska 2001](#); [Vandenplas 1992](#) y [Vandenplas 1993](#).

Cegamiento de la medición: once estudios informaron la evaluación de los médicos sin tener conocimiento de la asignación de los pacientes. ([Arshad 1992a](#); [Chan-Yeung 2000](#); [Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Halcken 2000](#); [Nentwich 2001](#); [Oldaeus 1997](#); [Saarinen 1999](#); [Vandenplas 1992](#); [Vandenplas 1993](#); [Willems 1993](#)). Cinco estudios no informaron el cegamiento de las mediciones de alergia clínica ([Chirico 1997](#); [de Seta 1994](#); [Juvonen 1996](#); [Tsai 1991](#); [Willems 1993](#)). [Mallet 1992](#) y [Marini 1996](#) realizaron mediciones sin cegamiento.

Pérdidas durante el seguimiento: en esta revisión se incluyen solamente los estudios con menos del 20% de pérdidas durante el seguimiento. Entre los estudios con menos del 10% de pérdidas durante el seguimiento se encuentran [Chandra 1989a](#) (ninguna informada), [Chandra 1989b](#) (6%), [de Seta 1994](#) (ninguna informada), [Mallet 1992](#) (7% a los cuatro meses), [Oldaeus 1997](#) (9%), [Szajewska 2001](#) (ninguna) y [Vandenplas 1993](#) (9%, pero todas en el grupo hidrolizado). [Saarinen 1999](#) realizó el seguimiento de los niños por medio de autoinformes de las madres y de informes clínicos de recién nacidos sanos. Los niños con ALV se inscribieron en un registro nacional. No se informan las tasas de cumplimiento.

Los estudios de buena metodología según se preespecificó (asignación al azar y ocultamiento de la asignación adecuada y menos del 10% de pérdidas durante el seguimiento) incluían [Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Chirico 1997](#); [Oldaeus 1997](#); [Szajewska 2001](#); [Tsai 1991](#) y [Vandenplas 1993](#). De éstos, [Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Szajewska 2001](#); [Tsai 1991](#) y [Vandenplas 1993](#) estudiaron la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada comparada con una fórmula de leche de vaca modificada sin cointervenciones y están incluidos en el análisis de sensibilidad junto con los estudios de buena metodología.

RESULTADOS

1. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS ALIMENTACIÓN CON LECHE MATERNA

Ninguno de los estudios que comparó estas intervenciones fue elegible.

2. ALIMENTACIÓN TEMPRANA A CORTO PLAZO CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS ALIMENTACIÓN CON LECHE MATERNA (NIÑOS DE BAJO RIESGO)

Se incluyeron dos estudios ([Juvonen 1996](#); [Saarinen 1999](#)) que compararon una alimentación temprana complementaria o única de corta duración en niños en los que posteriormente se fomentó la lactancia materna. [Juvonen 1996](#) no informó en un total de 90 niños una diferencia significativa en la incidencia de cualquier alergia (RR 1,43; IC del 95%: 0,38 a 5,37), asma (RR 0,48; IC del 95%: 0,05 a 4,41), eccema (RR 0,48; IC del 95%: 0,05 a 4,41), alergia alimentaria (RR 1,43; IC del 95%: 0,38 a 5,37) y ALV (RR 7,11; IC del 95%: 0,35 a 143,85) a los tres años. [Saarinen 1999](#) no informó en un total de 3559 niños una diferencia significativa en la incidencia de ALV hasta la edad promedio de 27 meses (RR 0,87; IC del 95%: 0,52 a 1,46).

3. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS FÓRMULA DE LECHE DE VACA

Doce estudios compararon la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con una fórmula de leche de vaca modificada, y cinco de estos estudios incorporaron cointervenciones para la prevención de alergias. ([Arshad 1992a](#); [Chan-Yeung 2000](#); [Chirico 1997](#); [Marini 1996](#); [Oldaeus 1997](#)). Siete estudios con un total de 743 niños informaron la incidencia de todas las alergias en la lactancia. Tres estudios ([Arshad 1992a](#); [Chandra 1989b](#); [Vandenplas 1992](#)) informaron una reducción significativa de la incidencia de todas las alergias en la lactancia para los niños que recibieron una alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada. El metanálisis de los siete estudios encontró una reducción significativa de cualquier alergia en la lactancia (RR característico: 0,65; 95%: 0,53 a 0,81; DR -0,14; IC del 95%: -0,21 a -0,07). Tres de estos estudios ([Arshad 1992a](#); [Chandra 1989b](#); [Marini 1996](#)) con un total de 333 niños también informaron una reducción significativa en la incidencia de alergias en la niñez. El metanálisis de estos estudios encontró una reducción significativa en la incidencia de cualquier alergia en la niñez (RR característico: 0,54; IC del 95%: 0,41 a 0,71; DR -0,25; IC del 95%: -0,35 a -0,15).

Seis estudios informaron incidencia de asma en la lactancia y ninguno de los estudios individuales informó una reducción significativa. El metanálisis de seis estudios con 945 niños encontró una reducción significativa de la incidencia del asma en la lactancia (RR característico: 0,59; IC del 95%: 0,40 a 0,86). Dos estudios ([Arshad 1992a](#); [Marini 1996](#)) también informaron sobre la incidencia del asma en la niñez en un total de 198 niños y el metanálisis de estos estudios no encontró una diferencia significativa (RR característico: 0,62; 0,36; 1,06). Un estudio ([Chandra 1989b](#)) que incluyó a un total de 135 niños informó una reducción significativa en la prevalencia del asma en la niñez entre los 18 meses y los cinco años (RR 0,43; IC del 95%: 0,19 a 0,98). Este estudio también informó una reducción significativa de la incidencia acumulada del asma hasta los cinco años de edad ($p = 0,02$) que se presentó en forma de

gráfico y no se incorporó en el metanálisis.

Dos estudios ([Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#)) informaron en forma individual reducciones significativas en la incidencia de eccemas en la lactancia en los niños que recibieron una alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada. El metanálisis de nueve estudios que informaron la incidencia de eccemas en la lactancia con un total de 870 niños informó una reducción significativa en la incidencia de eccemas en la lactancia (RR característico: 0,57; IC del 95%: 0,44 a 0,73). Dos estudios ([Arshad 1992a](#); [Marini 1996](#)) con un total de 198 niños también informaron una reducción significativa en la incidencia de eccemas en la niñez (RR característico: 0,51; IC del 95%: 0,27 a 0,97) y un estudio ([Chandra 1989b](#)) con 135 niños informó una reducción significativa en la prevalencia de eccemas en la niñez (RR 0,43; IC del 95%: 0,19 a 0,98).

Un estudio ([Chan-Yeung 2000](#)) informó una reducción significativa en la incidencia de rinitis en la lactancia. El metanálisis de cinco estudios con un total de 883 niños encontró una reducción significativa en la incidencia de rinitis en la lactancia (RR característico: 0,58; IC del 95%: 0,42 a 0,80). Dos estudios con un total de 198 niños informaron la incidencia de la rinitis en la niñez, y ni los estudios ni el metanálisis de los estudios hallaron una diferencia significativa (RR característico: 0,57; IC del 95%: 0,24 a 1,34).

Dos estudios informaron alergias alimentarias; [Oldaeus 1997](#) no encontró una diferencia significativa en la incidencia de alergias alimentarias en la lactancia (RR 1,73; IC del 95%: 0,61 a 4,95) y [Chandra 1989b](#) informó una reducción significativa en la prevalencia de la alergia alimentaria en la niñez (RR 0,37; IC del 95%: 0,19 a 0,74). Un estudio ([Arshad 1992a](#)) informó la intolerancia alimentaria y no encontró una diferencia significativa en la incidencia en la lactancia (RR 0,68; IC del 95%: 0,28 a 1,64) o la incidencia en la niñez (RR 0,46; IC del 95%: 0,12 a 1,69). Dos estudios informaron alergia a la leche de vaca; [Vandenplas 1992](#) encontró una reducción significativa en la incidencia en la lactancia (RR 0,36; IC del 95%: 0,15 a 0,89) y [Chandra 1989b](#) no informó una diferencia significativa en la prevalencia en la niñez (RR 0,49; IC del 95%: 0,05 a 5,31).

4. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (ESTUDIOS SIN COINTERVENCIÓN)

Siete estudios compararon la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con una fórmula de leche de vaca modificada sin otras cointervenciones para la prevención de alergias. Cuatro estudios con un total de 386 niños informaron todas las alergias; dos estudios ([Chandra 1989b](#); [Vandenplas 1993](#)) encontraron una reducción significativa en la incidencia de alergias en la lactancia y un estudio ([Chandra 1989b](#)) también informó una reducción significativa de la incidencia de la alergia en la niñez (RR 0,54; IC del 95%: 0,36 a 0,81; DR -0,27; IC del 95%: -0,44 a -0,11). El metanálisis de los cuatro estudios encontró una reducción significativa de la incidencia de alergias en la lactancia (RR característico: 0,63; IC del 95%: 0,47 a 0,85; DR -0,15; IC del 95%: -0,25 a -0,06).

Tres estudios informaron asma, y el metanálisis de dos estudios ([Tsai 1991](#); [de Seta 1994](#)) con un total de 95 niños no encontró una diferencia significativa en la incidencia de asma en la lactancia (RR característico: 0,68; IC del 95%: 0,31 a 1,50). Un estudio ([Chandra 1989b](#)) informó una reducción significativa en la prevalencia de asma en la niñez (RR 0,43; 0,19; 0,98).

Cinco estudios informaron eccema; dos estudios ([Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#)) informaron una reducción significativa en la incidencia de eccemas en la lactancia y un estudio ([Chandra 1989b](#)) también informó una reducción significativa en la incidencia de eccema en la niñez (RR 0,49; IC del 95%: 0,25 a 0,97). El metanálisis de cinco estudios con un total de 478 niños encontró una reducción significativa en la incidencia de eccemas en la lactancia (RR característico: 0,48; IC del 95%: 0,34 a 0,66).

Un estudio ([Tsai 1991](#)) no informó una diferencia significativa en la incidencia de rinitis en la lactancia (RR 0,40; IC del 95%: 0,09 a 1,70) en un total de 33 niños.

Un estudio ([Chandra 1989b](#)) informó una reducción significativa en la prevalencia de alergias alimentarias en la niñez (RR 0,37; IC del 95%: 0,19 a 0,74) en un total de 135 niños. Dos estudios informaron ALV; [Vandenplas 1992](#) informó una reducción significativa de ALV en la lactancia (RR 0,36; IC del 95%: 0,15 a 0,89) y [Chandra 1989b](#) no informó una diferencia significativa en la prevalencia de ALV en la niñez (0,49; IC del 95%: 0,05 a 5,31).

5. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (NIÑOS DE BAJO RIESGO, ESTUDIOS SIN COINTERVENCIÓN)

Ningún estudio elegible informó los resultados de alergia en los niños con bajo riesgo de alergias.

6. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (NIÑOS DE ALTO RIESGO, ESTUDIOS SIN COINTERVENCIÓN)

Los siete estudios que compararon la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con una fórmula de leche de vaca modificada sin cointervenciones para la prevención de alergias reclutaron niños con alto riesgo de alergias. Ver los resultados anteriormente mencionados.

7. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA COMPLETAMENTE HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (ESTUDIOS SIN COINTERVENCIÓN)

Dos estudios ([Chandra 1989a](#); [Mallet 1992](#)) informaron una reducción significativa en la incidencia de

eccemas en la lactancia como lo hizo el metanálisis de estos dos estudios con un total de 248 niños (RR 0,31; IC del 95%: 0,18 a 0,54). Un estudio ([Szajewska 2001](#)) con 30 niños de bajo peso al nacer y con bajo riesgo de alergias no informó una diferencia significativa en el aumento de peso durante las primeras 12 semanas (DP aumento de peso: -2,02 g/día; IC del 95%: -5,76 a 1,72). No hubo datos disponibles para todas las alergias y otras manifestaciones de alergia o intolerancia alimentaria.

8. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA PARCIALMENTE HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (ESTUDIOS SIN COINTERVENCIÓN)

Siete estudios ([Chandra 1989b](#); [de Seta 1994](#); [Szajewska 2001](#); [Tsai 1991](#); [Vandenplas 1992](#); [Vandenplas 1993](#); [Willems 1993](#)) sin cointervenciones compararon la alimentación prolongada con una fórmula parcialmente hidrolizada con una fórmula de leche de vaca modificada. Dos estudios ([Chandra 1989b](#); [Vandenplas 1992](#)) informaron una reducción significativa en la incidencia de alergias en la lactancia y un estudio ([Chandra 1989b](#)) también informó una reducción significativa de la incidencia de alergias en la niñez (RR 0,54; IC del 95%: 0,36 a 0,81; DR -0,27; IC del 95%: -0,44 a -0,11). El metanálisis de cuatro estudios con un total de 386 niños encontró una reducción significativa en la incidencia de alergias en la lactancia (RR característico: 0,63; IC del 95%: 0,47 a 0,85; DR -0,15; IC del 95%: -0,25 a -0,06).

Tres estudios informaron asma, y uno de los estudios ([Chandra 1989b](#)) encontró una reducción significativa en la prevalencia de asma en la niñez (RR 0,43; IC del 95%: 0,19 a 0,98). El metanálisis de dos estudios ([de Seta 1994](#); [Tsai 1991](#)) con un total de 95 niños no encontró una diferencia significativa en la incidencia de asma en la lactancia (RR característico: 0,68; IC del 95%: 0,31 a 1,50).

Tres estudios informaron eccema, y uno de los estudios ([Chandra 1989b](#)) informó una reducción significativa en la incidencia de eccemas en la lactancia (RR 0,49; IC del 95%: 0,27 a 0,90) y prevalencia de eccemas en la niñez (RR 0,49; IC del 95%: 0,25 a 0,97). El metanálisis de tres estudios ([Chandra 1989b](#); [de Seta 1994](#); [Tsai 1991](#)) con un total de 230 niños encontró una reducción significativa en la incidencia de eccemas en la lactancia (RR 0,64; IC del 95%: 0,42 a 0,98).

Un estudio no informó una diferencia significativa en la incidencia de rinitis en la lactancia (RR 0,40; IC del 95%: 0,09 a 1,70) en un total de 33 niños.

Un estudio ([Chandra 1989b](#)) informó una reducción significativa en la prevalencia de alergias alimentarias en la niñez (RR 0,37; IC del 95%: 0,19 a 0,74) en un total de 135 niños. Dos estudios informaron ALV; [Vandenplas 1992](#) encontró una reducción significativa en ALV en la lactancia (RR 0,36; IC del 95%: 0,15 a 0,89) y [Chandra 1989b](#) no informó una diferencia significativa en la prevalencia de ALV en la niñez (RR 0,49; IC del 95%: 0,05 a 5,31).

Un estudio ([Szajewska 2001](#)) con 30 niños de bajo peso al nacer y con bajo riesgo de alergias no informó una diferencia significativa en el aumento de peso durante las primeras 12 semanas (DP aumento de peso: -1,32 g/día, IC del 95%: -4,83 a 2,19).

9. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA COMPLETAMENTE HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA PARCIALMENTE HIDROLIZADA (ESTUDIOS SIN COINTERVENCIÓN)

Tres estudios ([Halcken 2000](#); [Nentwich 2001](#); [Oldaeus 1997](#)) compararon una alimentación prolongada con una fórmula completamente hidrolizada con una fórmula parcialmente hidrolizada en los niños con alto riesgo de alergias. Ningún estudio individual informó una diferencia significativa en la incidencia de alergias o intolerancia alimentaria. El metanálisis de estos dos estudios ([Halcken 2000](#); [Oldaeus 1997](#)) con un total de 352 niños no encontró una diferencia significativa en la incidencia de alergias en la lactancia (RR característico: 0,82; IC del 95%: 0,61 a 1,11), incidencia de asma en la lactancia (RR característico: 1,73; IC del 95%: 0,75 a 3,99), incidencia de rinitis en la lactancia (RR característico: 1,26; IC del 95%: 0,37 a 4,31), alergia alimentaria en la lactancia (RR característico: 0,44; IC del 95%: 0,19 a 1,01). El metanálisis de tres estudios con un total de 411 niños no encontró una diferencia significativa en la incidencia de eccemas en la lactancia (RR característico: 0,84; IC del 95%: 0,65 a 1,09). Un estudio ([Halcken 2000](#)) no informó una diferencia significativa en la incidencia de ALV en la lactancia (RR 0,13; IC del 95%: 0,01 a 1,16) en un total de 246 niños.

Un estudio ([Szajewska 2001](#)) con 30 niños de bajo peso al nacer y con bajo riesgo de alergias no informó una diferencia significativa en el aumento de peso durante las primeras 12 semanas (DP aumento de peso: -0,70 g/día, IC del 95%: -4,57 a 3,17).

10. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (ALERGIA CLÍNICA CONFIRMADA POR PRUEBAS, ESTUDIOS SIN COINTERVENCIÓN)

La mayoría de los estudios documentó en forma separada alergias clínicas y los resultados de las pruebas confirmatorias para alergia o atopía. Dos estudios ([Chandra 1989b](#); [Vandenplas 1992](#)) informaron alergia clínica con pruebas confirmatorias para atopía en los niños con alergia clínica. [Vandenplas 1992](#) informó una reducción significativa en la incidencia de alergias en la lactancia (RR 0,45; IC del 95%: 0,22 a 0,94; DR -0,27; IC del 95%: -0,49 a -0,05) y [Chandra 1989b](#) informó una reducción significativa en la prevalencia de alergias en la niñez (RR 0,44; IC del 95%: 0,44 a 0,27 a 0,71; DR -0,30; IC del 95%: -0,46 a -0,15). [Chandra 1989b](#) informó una reducción significativa en la prevalencia de alergias alimentarias en la niñez (RR 0,37; IC del 95%: 0,19 a 0,74). [Vandenplas 1992](#) informó una reducción significativa de ALV en la lactancia

(RR 0,36; IC del 95%: 0,15 a 0,89) mientras que [Chandra 1989b](#) no informó una diferencia significativa en la prevalencia de ALV en la niñez (RR 0,49; IC del 95%: 0,05 a 5,31).

11. ALIMENTACIÓN TEMPRANA A CORTO PLAZO CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (SIN COINTERVENCIÓN)

Dos estudios ([Juvonen 1996](#); [Saarinen 1999](#)) compararon un período corto de alimentación temprana complementaria o única con una fórmula hidrolizada con una fórmula de leche de vaca modificada. Posteriormente se fomentó la lactancia materna en ambos ensayos. [Juvonen 1996](#) no informó una diferencia significativa en la incidencia de alergias en la niñez (RR 1,37; IC del 95%: 0,35 a 5,71), la incidencia de asma en la niñez (RR 3,08; IC del 95%: 0,13 a 73,26), la incidencia de eccemas en la niñez (RR 0,34; IC del 95%: 0,04 a 3,15), la alergia alimentaria en la niñez (RR 1,37; IC del 95%: 0,33 a 5,71) y ALV en la niñez (5,13; IC del 95%: 0,25 a 103,44) en un total de 77 niños. [Saarinen 1999](#) con un total de 3478 niños informó una reducción en la incidencia de ALV en el límite de la significación estadística (RR 0,62; IC del 95%: 0,38 a 1,00; DR -0,01; IC del 95%: -0,02 a 0,00).

12. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA (ESTUDIOS DE BUENA METODOLOGÍA; SIN COINTERVENCIÓN)

La siguiente comparación documenta los estudios con asignación al azar y ocultamiento de la asignación adecuados con menos del 10% de pérdidas durante el seguimiento.

[Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Szajewska 2001](#); [Tsai 1991](#) y [Vandenplas 1993](#) estudiaron la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada comparada con una fórmula de leche de vaca modificada sin cointervenciones y están incluidos en el análisis de sensibilidad de los estudios de buena metodología (asignación al azar y ocultamiento de la asignación adecuados y menos del 10% de pérdidas durante el seguimiento). [Chandra 1989b](#) informó una reducción significativa en la incidencia de alergia en la lactancia (RR 0,61; IC del 95%: 0,38 a 0,99; DR -0,17; IC del 95%: -0,33 a -0,01) y en la niñez (RR 0,54; IC del 95%: 0,36 a 0,81; DR -0,27; IC del 95%: -0,44 a -0,11).

[Tsai 1991](#) no informó una diferencia significativa en la incidencia del asma en la lactancia (RR 0,80; IC del 95%: 0,15 a 4,18) mientras que [Chandra 1989b](#) informó una reducción significativa en la prevalencia de asma en la niñez (RR 0,43; IC del 95%: 0,19 a 0,98).

Tres estudios ([Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Tsai 1991](#)) informaron la incidencia de eccemas; dos de los estudios ([Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#)) informaron una reducción significativa. El metanálisis de los tres estudios con un total de 251 niños encontró una reducción significativa en la incidencia de eccemas en la lactancia (modelo de efectos fijos RR característico: 0,46; IC del 95%: 0,33 a 0,66). Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios. El metanálisis mantuvo su significación cuando se utilizó un modelo de efectos aleatorios. [Chandra 1989b](#) informó una reducción significativa en la prevalencia de eccemas en la niñez (RR 0,49; IC del 95%: 0,25 a 0,97).

[Tsai 1991](#) no informó una diferencia significativa en la incidencia de rinitis en la lactancia (RR 0,40; IC del 95%: 0,09 a 1,70).

[Chandra 1989b](#) informó una reducción significativa en la prevalencia de alergia alimentaria en la niñez (0,37; IC del 95%: 0,19 a 0,74), pero no informaron una diferencia significativa en la prevalencia de ALV en la niñez (RR 0,49; IC del 95%: 0,05 a 5,31).

Un estudio ([Szajewska 2001](#)) con 30 niños de bajo peso al nacer y con bajo riesgo de alergias no informó una diferencia significativa en el aumento de peso durante las primeras 12 semanas (DP aumento de peso: -0,70 g/día; IC del 95%: -4,57 a 3,17).

13. ALIMENTACIÓN PROLONGADA CON UNA FÓRMULA DE SOJA HIDROLIZADA VERSUS UNA FÓRMULA DE LECHE DE VACA

Un estudio [Arshad 1992a](#) comparó la alimentación complementaria o única del niño con una fórmula con hidrolizado proteico de soja con una alimentación con una dieta "normal" (no se especificó la fórmula utilizada). Las cointervenciones para la prevención de alergias se llevaron a cabo en el grupo con la fórmula de soja hidrolizada. [Arshad 1992a](#) informó una reducción significativa en la incidencia de alergias infantiles (RR 0,50; IC del 95%: 0,32 a 0,79; DR -0,29; IC del 95%: -0,46 a -0,12) y la incidencia de alergias en la niñez (RR 0,60; IC del 95%: 0,39 a 0,92; DR -0,22; IC del 95%: -0,39 a -0,05). No se informó una diferencia significativa para la incidencia de asma infantil (RR 0,57; IC del 95%: 0,27 a 1,17), la incidencia de asma en la niñez (RR 0,68; IC del 95%: 0,39 a 1,20), la incidencia de eccemas en la lactancia o en la niñez (RR 0,57; IC del 95%: 0,26 a 1,24), la incidencia de rinitis infantil (RR 0,31; IC del 95%: 0,07 a 1,41), la incidencia de rinitis en la niñez (RR 0,58; IC del 95%: 0,23 a 1,47), la incidencia de intolerancia alimentaria infantil (RR 0,68; IC del 95%: 0,28 a 1,64) y la incidencia de intolerancia alimentaria en la niñez (RR 0,46; IC del 95%: 0,12 a 1,69).

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS FORMULAS HIDROLIZADAS

Ningún estudio informó mortalidad o eventos adversos graves. Ningún estudio informó los resultados del desarrollo neurológico. Todos los estudios proporcionaron las fórmulas para niños que se utilizaron en el estudio, por lo tanto no se dispone de datos sobre el efecto del costo de la fórmula para niños sobre el

cumplimiento. Ningún estudio informó un análisis de los costos del uso de una fórmula hidrolizada para niños. Siete estudios informaron el crecimiento; cinco de los estudios informaron el crecimiento en niños de alto riesgo. ([Arshad 1992a](#); [Mallet 1992](#); [Marini 1996](#); [Nentwich 2001](#); [Tsai 1991](#)) y dos estudios informaron el crecimiento en los niños de bajo riesgo ([Szajewska 2001](#); [Vandenplas 1993](#)). Los informes del crecimiento y de la negativa del niño a utilizar una fórmula hidrolizada se resumen posteriormente.

Crecimiento:

[Arshad 1992a](#) no informó una diferencia significativa en los pesos promedio de los niños a los tres y 12 meses entre los niños que se sometieron a múltiples intervenciones alimentarias alergénicas en comparación con aquellos que no se sometieron a intervenciones alimentarias especiales (grupo profiláctico 9,18 kg +/- 1,15; control 9,56 kg +/- 1,34).

[Mallet 1992](#) informó una reducción significativa en el aumento de peso promedio a los cuatro meses pero no a los 12 meses en los niños que recibieron una fórmula completamente hidrolizada en comparación con una fórmula de leche de vaca modificada (cuatro meses: el grupo de la fórmula hidrolizada 3060 g; fórmula de leche de vaca modificada 3290 g, $p < 0,05$). No se encontró una diferencia en la circunferencia de la cabeza o en el largo (no se proporcionaron datos).

[Marini 1996](#) no informó una diferencia significativa en los pesos o el largo a los seis meses, uno y tres años o en las circunferencias de la cabeza a los seis meses y un año para los niños que se alimentaron con una fórmula única o complementaria parcialmente hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca modificada.

[Nentwich 2001](#) no informó una diferencia significativa en el peso de los niños (no se proporcionaron datos) hasta los 12 meses que se alimentaron con una fórmula parcial o completamente hidrolizada.

[Szajewska 2001](#) estudió niños con bajo peso al nacer y bajo riesgo de alergias y no informó una diferencia significativa en el aumento de peso durante las primeras 12 semanas si se comparan los niños alimentados con una fórmula parcialmente hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (DP aumento de peso: -2,02 g/día; IC del 95%: -5,76 a 1,72), los niños alimentados con una fórmula completamente hidrolizada en comparación con una fórmula de leche de vaca modificada (DP aumento de peso: -0,70 g/día, IC del 95%: -4,57 a 3,17) o los niños alimentados con una fórmula completamente hidrolizada en comparación con una fórmula parcialmente hidrolizada (DP aumento de peso: -0,70 g/día, IC del 95%: -4,57 a 3,17).

[Tsai 1991](#) no informó una diferencia significativa en el peso o la altura a los seis y 12 meses en los niños alimentados con una fórmula hidrolizada única o complementaria prolongada versus una fórmula de leche de vaca (peso a los 12 meses: 9,91 kg; DE 0,82 versus 9,74 kg; DE 0,88; altura 73,6 cm; DE 3,7 versus 75,5 cm; DE 4,0).

[Vandenplas 1993](#) no informó una diferencia significativa en el aumento de peso hasta las 13 semanas en niños a término sanos que se alimentaron con una fórmula hidrolizada prolongada única "intermedia" versus una fórmula de leche de vaca (aumento de peso: 27,2 g/día en ambos grupos).

Negativa por parte del niño a recibir una fórmula hidrolizada:

Ningún estudio preespecificó que se mediría la "aceptación" o "negativa" del niño a una fórmula hidrolizada.

[Arshad 1992a](#) informó diez pérdidas debido al incumplimiento materno con respecto al régimen alimentario en el grupo intervención, pero no se informaron pérdidas debido a la negativa por parte del niño a alimentarse con una fórmula hidrolizada.

[Nentwich 2001](#) informó a los seis meses dos "abandonos" del grupo parcialmente hidrolizado debido al "incumplimiento maternal" y uno del grupo con la fórmula completamente hidrolizada debido a una "mala aceptación de la fórmula hidrolizada".

[Oldaeus 1997](#) informó "problemas de alimentación en los niños" en tres niños que se alimentaron con una fórmula completamente hidrolizada, en seis que se alimentaron con una fórmula parcialmente hidrolizada y en dos que se alimentaron con una fórmula de leche de vaca modificada.

[Vandenplas 1993](#) informó que cuatro de 25 niños se alimentaron con una fórmula hidrolizada "intermedia" con "negativa a beberla" y cero de 21 se alimentaron con una fórmula de leche de vaca modificada.

DISCUSIONES

Esta revisión no encontró ensayos elegibles que comparen la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con leche materna para la prevención de alergias o intolerancia alimentaria. Dos ensayos compararon un período corto de fórmula hidrolizada temprana complementaria o única con la alimentación con leche materna y no encontraron una reducción significativa de la incidencia de alergia infantil o ALV hasta la niñez. Hasta que se realicen ensayos de buena calidad que comparen la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con leche materna extraída, no se debería ofrecer sistemáticamente a los niños la fórmula hidrolizada para la prevención de alergias o intolerancia alimentaria como reemplazo de la leche materna.

Dos estudios compararon un período corto de alimentación temprana complementaria o única con una fórmula hidrolizada con la alimentación de leche de vaca modificada en niños a cuyas madres se alentó posteriormente a amamantar. No se encontraron beneficios significativos para el uso temprano a corto plazo de la fórmula hidrolizada

en los niños que posteriormente reciben lactancia materna. Un estudio grande ([Saarinen 1999](#)) informó una reducción de ALV en el límite de la significación estadística en niños de bajo riesgo. El número necesario a tratar para prevenir que un niño desarrolle la ALV es 108 (IC del 95%: 50, sin beneficios). Este hallazgo debe ser tratado con cuidado ya que el efecto estuvo al límite de la significación estadística, el ensayo fue cuasialeatorio (los niños fueron asignados según el mes de nacimiento) y no se informó la tasa de cumplimiento con el informe de los síntomas de ALV. El otro estudio pequeño hizo que esta comparación no muestre una diferencia en la incidencia de ALV en la niñez, aunque esto puede ser debido a su pequeño tamaño de muestra o porque la ALV es frecuente en la lactancia y no en la niñez. Ningún ensayo de alimentación temprana a corto plazo incluyó niños con alto riesgo de alergias. Dado que no todos los niños pueden recibir lactancia materna completa en el período postparto, y que proporcionar muestras de fórmula a las madres que amamantan reduce el número de mujeres con lactancia materna completa ([Donnelly 2003](#)), se justifica un ensayo de alimentación con una fórmula hidrolizada en los niños de alto riesgo de alergia que necesitan una alimentación temprana a corto plazo complementaria.

Esta revisión encontró pruebas de beneficios en el uso de una fórmula hidrolizada en comparación con una fórmula de leche de vaca modificada para la prevención de alergias en los niños menores de un año y los niños mayores de un año. En los estudios sin cointervenciones, se encontraron reducciones significativas en la incidencia de todas las alergias en la lactancia (cuatro estudios) y la niñez (un estudio), en la prevalencia de asma en la niñez, en la incidencia de eccemas en la lactancia, en la prevalencia de alergias alimentarias en la niñez y en la incidencia de ALV en la lactancia. No se encontró una diferencia significativa para la incidencia de asma en la lactancia, la prevalencia de ALV en la niñez y la incidencia de rinitis en la lactancia. Todos los estudios se realizaron con niños con alto riesgo de alergia sobre la base de antecedentes familiares de alergias en un pariente de primer grado con o sin un nivel alto de IgE en sangre umbilical. Sobre la base de este análisis, siete niños con alto riesgo de alergias necesitarían recibir una alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada en lugar de una alimentación con leche de vaca modificada para evitar que un niño desarrolle una alergia (NNT 7; IC del 95%: 4 a 17). Para prevenir un caso de alergia en la niñez, el número de niños con alto riesgo necesario a tratar es cuatro (IC del 95%: 2 a 9). Los beneficios del uso prolongado de una fórmula hidrolizada en comparación con una fórmula de leche de vaca modificada persisten solamente cuando se incluyeron los informes de alergia clínica confirmada mediante una prueba para la atopía. Dos ensayos aportaron pruebas de beneficios que incluyen una reducción en la incidencia de alergias en la lactancia y prevalencia en la niñez, en la prevalencia de alergias alimentarias en la niñez y en la incidencia de ALV en la lactancia pero no en la prevalencia en la niñez.

Esta revisión presentó análisis por separado de todos los estudios y los análisis de los estudios sin cointervenciones para la prevención de alergias para la comparación de la fórmula hidrolizada con la fórmula de leche de vaca. Todos los análisis de subgrupos posteriores de la fórmula hidrolizada versus la fórmula de leche de vaca modificada incluyeron solamente los estudios sin cointervenciones. Aunque no fue preespecificado, éste fue el que mejor alcanzó los objetivos de la revisión y se realizó antes del ingreso de los datos (es decir, no estuvo "modificado por los datos"). No hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios con y sin cointervenciones (los datos no se incluyeron en las tablas). En comparación con el análisis que incluye todos los estudios, las diferencias en el análisis para los estudios sin cointervenciones incluyeron no encontrar una diferencia significativa en la incidencia de asma o rinitis en la niñez. Sin embargo, la dirección o el tamaño (diferencia de riesgos) del efecto fue similar. Estas diferencias pueden ser debidas a que los diferentes alérgenos están relacionados con el asma y la rinitis o debido al poco poder del análisis para detectar una diferencia. No se pueden establecer conclusiones firmes.

Se encontraron beneficios en el uso de la fórmula completamente hidrolizada en comparación con una fórmula de leche de vaca modificada en los niños de alto riesgo para la prevención de eccemas en la lactancia (dos estudios). No se informaron otros resultados de alergias. La mayoría de los estudios que comparaban fórmulas hidrolizadas con fórmulas de leche de vaca utilizaron una fórmula parcialmente hidrolizada. Los beneficios que se encontraron en el uso de una fórmula parcialmente hidrolizada incluyeron una reducción en la incidencia de alergias en la lactancia y la niñez, en la incidencia de asma en la niñez, en la incidencia de eccemas en la lactancia y de prevalencia en la niñez, en la prevalencia de alergias alimentarias en la niñez y en la incidencia de ALV en la lactancia. No se encontró una diferencia significativa en la incidencia de asma en la lactancia, en la incidencia de rinitis en la lactancia o en la prevalencia de ALV en la niñez. Los tres ensayos incluidos que compararon la alimentación prolongada con una fórmula completamente hidrolizada con una fórmula parcialmente hidrolizada en niños de alto riesgo no encontraron diferencias significativas en la incidencia de alergias en la lactancia. Hubo una tendencia hacia una reducción en la incidencia de alergias alimentarias al límite de la significación estadística para los niños que recibieron una fórmula completamente hidrolizada (dos estudios). Es necesario realizar investigaciones adicionales antes de utilizar una fórmula completamente hidrolizada más costosa en lugar de una parcialmente hidrolizada menos costosa.

Los ensayos fueron homogéneos al informar los beneficios o la tendencia hacia el beneficio del uso de una fórmula hidrolizada. Sin embargo, solamente tres ensayos ([Chandra 1989a](#); [Chandra 1989b](#); [Tsai 1991](#)) que compararon la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con una fórmula de leche de vaca modificada en niños de alto riesgo se consideraron de buena metodología por tener una asignación al azar y un ocultamiento de la asignación adecuados y menos del 10% de pérdidas durante el seguimiento. Solamente dos de estos ensayos del mismo autor mostraron un beneficio en la prevención de alergias de la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada. Solamente uno de estos ensayos ([Chandra 1989b](#)) mostró un beneficio en la niñez (cinco años de edad). No se encontraron ensayos que hayan examinado los efectos de la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada sobre la alergia en la niñez posterior, en la adolescencia o en la edad adulta. Dados los estudios observacionales que cuestionaron el rol de la lactancia materna en la prevención de alergias en la adolescencia y en la edad adulta ([Sears 2002](#); [Wright 2001](#)) y la falta de seguimientos a largo plazo del desarrollo neurológico, se necesitan ensayos adicionales bien diseñados para examinar los efectos a largo plazo de la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada en los niños.

Solamente un ensayo informó el uso de una fórmula hidrolizada de soja, pero incluyó cointervenciones para la prevención de alergias en el grupo tratamiento y lo comparó con "sin intervenciones alimentarias" en el grupo control. Se informó una reducción de la incidencia de alergias en niños de alto riesgo. Se necesitan ensayos adicionales para determinar la función de las fórmulas hidrolizadas de soja para la prevención de alergias en los niños de alto riesgo.

Los costes no fueron informados por ninguno de los estudios incluidos. Ya que los estudios en su mayoría proporcionaron fórmulas a los niños, no se puede determinar el efecto del costo sobre el cumplimiento con el tratamiento. Debido a que ningún estudio preespecificó o midió sistemáticamente la aceptación por parte del niño de las fórmulas, no se puede determinar el efecto de la fórmula sobre la negativa a alimentarse por parte del niño. Ningún estudio informó efectos adversos de la fórmula hidrolizada sobre el crecimiento del niño. Ninguno de los estudios elegibles informó resultados del desarrollo neurológico.

CONCLUSIONES

Implicaciones para práctica

No existen pruebas para apoyar la alimentación con una fórmula hidrolizada para la prevención de alergias en los niños con lactancia materna completa. Hasta que se realicen ensayos de buena calidad que comparen la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada con la alimentación con leche materna extraída, no se debería ofrecer sistemáticamente a los niños la fórmula hidrolizada para la prevención de alergias o intolerancia alimentaria como reemplazo de la leche materna. No hay pruebas de beneficios con el uso de una fórmula hidrolizada en lugar de la leche materna para la alimentación temprana a corto plazo en los niños con bajo riesgo de alergias. En los niños con alto riesgo de alergias que no pueden recibir lactancia materna completa, existe cierta evidencia de que la administración prolongada de suplementos con una fórmula hidrolizada en lugar de la fórmula de leche de vaca reduce el riesgo de alergias. Los beneficios de las fórmulas hidrolizadas persistieron en el análisis de subgrupos de los ensayos sin otras cointervenciones para la prevención de alergias y en los estudios de buena metodología, aunque ningún estudio informó alergias después de la primera infancia. Los investigadores proporcionaron las fórmulas para niños en los ensayos incluidos. En ninguno de los ensayos se midió el costo creciente de las fórmulas hidrolizadas y el efecto de este costo sobre el cumplimiento si los padres lo afrontaban. No hay pruebas suficientes para determinar si la alimentación con una fórmula completamente hidrolizada tiene ventajas sobre una fórmula parcialmente hidrolizada.

Implicaciones para búsqueda

Dado que no todos los niños pueden recibir lactancia materna completa en el período postparto, y que proporcionar muestras de fórmula a las madres que amamantan reduce el número de mujeres con lactancia materna completa, se justifica un ensayo de alimentación complementaria con una fórmula hidrolizada en los niños con alto riesgo de alergias que necesitan una alimentación temprana complementaria. Es necesario realizar ensayos adicionales con niños de alto riesgo que necesitan una alimentación prolongada con una fórmula para confirmar si los beneficios del uso de una fórmula hidrolizada en comparación con una fórmula de leche de vaca persisten en la niñez, la adolescencia y la edad adulta. Es necesario realizar ensayos adicionales con un poder adecuado con niños de alto riesgo para determinar si hay beneficios adicionales en el uso de una fórmula completamente hidrolizada en comparación con una fórmula parcialmente hidrolizada para la prevención de alergias. Los ensayos futuros deben considerar la posibilidad de medir los costos de proporcionar fórmulas hidrolizadas y si los padres afrontaran estos costos, deben medir los efectos de estos costos sobre el cumplimiento. Los ensayos deben intentar realizar un seguimiento de todos los niños con un análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis) y medir las alergias clínicas y las alergias clínicas que están confirmadas por las pruebas.

ACEPTACIÓN

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

TABLAS DE REVISIONES

Características de inclusión

Study	Arshad 1992a
Methods	Adequate randomisation: yes, randomised mothers prenatally by computer generated random number sequence. Allocation concealment: no, mothers randomised before birth but infants entered study only if met inclusion criteria including a cord IgE level. Blinding of intervention: no. Blinding of measurement: yes, by paediatric allergist. Losses to follow up: yes, 136 infants entered study born to 301 randomised mothers. 16/136 infants (12%) lost to follow up. 11 of these in the treatment group were due to non-compliance.
Participants	301 women enrolled and randomised. 136 infants met inclusion criteria and entered study. Inclusion criteria: 'dual heredity' (allergic disease in two 1st degree relatives) or 'single heredity' and infant's cord IgE > 0.5kU/l.
Interventions	1. (n = 69) Lactating mothers given advice to avoid dairy products, egg, fish and nuts. Breastfeed up to 9 months. Supplementary or sole feeding if required with soy protein hydrolysate (Aptamil HA, Milupa, UK). Co-interventions: infant's diet free of dairy products, egg, wheat, soya, orange fish and

	nuts to 9 months. House dust mite antigen avoidance measures.2. (n = 67) 'Normal diet' . No co-interventions. Over 80% of infants received allocated formula before 6 months.
Outcomes	Primary outcome(s): allergic disorders in at risk infants. Other outcomes: blinded paediatric allergist assessment and skin prick tests performed. Definitions: Asthma: >= 3 episodes of recurrent cough and wheeze.Eccema: chronic or chronically relapsing dermatitis lasting >6 weeks. Food intolerance: confirmed on unblinded elimination/challenge. Any allergy: asthma, eczema, rhinitis, food intolerance or positive skin prick test result. Assessments at 1, 2 (infant allergy incidence) and 4 years (child allergy incidence). Childhood allergy prevalence not reported. Any allergy: asthma, eczema, rhinitis or food intolerance. Definite allergy: clinical manifestations with positive skin prick tests.
Notes	Multiple intervention study. Included partially hydrolysed soy milk supplementary or sole feeds where required versus control (no interventions).Conflict of interest: Study supported by Milupa, UK.infants weights reported at 3 and 12 months.
Allocation concealment	C
Study	Chan-Yeung 2000
Methods	Adequate randomisation: yes, prenatal randomisation of mothers using a computer generated list of random numbers, stratified by center, placed in sealed envelopes. Allocation concealment: yes, but prior to delivery.Blinding of intervention: no.Blinding of measurement: yes.Losses to follow up: yes, 26/268 (10%) controls and 30/281 (10%) treatment group.
Participants	High risk infants defined as at least one 1st degree relative with asthma or 2 with other IgE mediated diseases.
Interventions	1. (n = 251) Multiple interventions including house dust mite control interventions, pet avoidance measures, smoke-free environment advice and breastfeeding, with supplemental or sole partially hydrolysed whey formula when full breastfeeding not possible (Goodstart, Nestle) up to age of 12 months. 2. (n = 242) No intervention measures.
Outcomes	Primary outcome(s): asthma at 1 year (infant allergy incidence).Other outcomes: 12 month blinded physician assessment of allergy. Skin tests for multiple allergens. Definitions: Asthma: probable asthma defined as recurrent, persistent wheeze and cough with nocturnal cough, exercise associated wheeze or cough or with response to therapy.Rinitis: 2 or more episodes runny nose and sneezing without apparent cold.
Notes	Most mothers initially breastfed their infants (treatment 93%, control 92%). By 8 months breastfeeding reduced (treatment 61%, control 50%). Cow's milk formula used by 2.8% of treatment group, but incidence in control group not given. Trial of prolonged sole or supplemental partially hydrolysed cow's milk formula versus control. Multiple co-intervention measures, hydrolysed formula use in minority in first 6 months. Conflict of interest: formulas and products supplied by several companies.
Allocation concealment	A
Study	Chandra 1989a
Methods	Adequate randomisation: yes, used random number table. Allocation concealment: yes. Blinding of intervention: yes, used coded tins. Blinding of measurement: yes.Losses to follow up: none reported.
Participants	Infants with a parental history of atopy. Infants of mothers who elected not to breast feed enrolled.
Interventions	1. (n = 43) Casein extensively hydrolysed formula (Nutramigen, Mead Johnson).2. (n = 40) Cow's milk formula (Enfalac, Mead Johnson). Formulas given for at least 6 months. No co-interventions reported in non-breastfeeding mothers.
Outcomes	Primary outcome(s): Eccema at 18 months (infant allergy incidence).Other outcomes: blinded assessment by physician for eczema up to 18 months. Definitions: Eccema: typical rash and distribution. Eccema score used.
Notes	Trial of sole prolonged extensively hydrolysed casein formula versus soy formula versus cow's milk formula. Conflict of interest: study supported by Mead Johnson, Canada.
Allocation concealment	A
Study	Chandra 1989b
Methods	Adequate randomisation: yes, infants randomised postnatally, method not reported. Allocation concealment: yes. Blinding of intervention: yes, used coded tins.Blinding of measurement: yes.Losses to follow up: yes, losses were infants who exited study for reasons other than atopy = 4/72 (6%) on hydrolysed formula, 5/72 (7%) cow's milk formula and 4/72 (6%) on soy formula. Children exiting study before 6 months due to atopy included in analysis: 2 on hydrolysed formula and 6 on cow's milk formula.
Participants	Infants of mothers not intending to breast feed and with family history of atopy in 1st degree relative.

Interventions	1. (n = 72) Partially hydrolysed whey formula (Nan-HA). 2. (n = 72) Adapted cow's milk formula (Similac). Exclusive formula feeding for 6 months. No co-interventions reported.
Outcomes	Primary outcome(s): incidence of atopic disease. Other outcomes: blinded physician assessment. Performed skin prick tests to cow's milk proteins in symptomatic infants and RAST tests to milk. Double blind placebo controlled food challenges performed on all symptomatic infants. Definitions: Eccema: typical rash, Eccema score used. Wheezing: >24 hours of cough and wheeze with no clinical infection. Asthma (at 5 years): at least 3 episodes of cough and/or wheeze in 12 months. Rinitis: >24 hours of watery nasal discharge without evidence of infection. Otitis: tympanic membrane landmarks obliterated. Food and cow's milk allergy: infants with clinical allergy with positive food skin prick test and double blind placebo controlled food challenge. Also reported gastrointestinal symptoms (episodes of vomiting and/or diarrhoea), colic (excessive crying without obvious cause) and candida infection (confirmed by microscopy). Outcomes reported at 6, 12, 18 months (infant allergy incidence), 5 years (child allergy incidence) and 13-60 months (child allergy prevalence).
Notes	Some infants exited study due to atopy. These infants included in clinical outcomes. Trial of sole prolonged extensively hydrolysed casein formula versus soy formula versus cow's milk formula. At 18 months, total number of symptomatic infants positive to cow and/or soy proteins on skin prick testing not extractable. Conflict of interest: study supported Carnation Nutritional Products.
Allocation concealment	A
Study	Chirico 1997
Methods	Adequate randomisation: yes, postnatal randomisation, sealed envelopes used. Allocation concealment: yes. Blinding of intervention: not reported. Blinding of measurement: yes for laboratory measurement, not reported for clinical allergy. Losses to follow up: unclear, numbers of enrolled infants not reported. Only infants who received 6 months of allocated formula analysed.
Participants	Infants of mothers with atopy (rhinitis, asthma, Eccema or food intolerance) who "could not breast feed".
Interventions	1. (n = 21) Partially hydrolysed cow's milk whey formula (Vivena HA-Primigiorni HA). 2. (n = 14) Cow's milk formula (brand not reported). Co-interventions: (in all 'at risk infants') - avoidance of passive smoking, exposure to pets and mites, avoidance of nurseries and delayed weaning to 6 months age.
Outcomes	Primary outcome(s): immunogenicity and antigenicity of partially hydrolysed whey formula in at risk infants including RAST for milk and egg proteins, total and specific IgE and specific IgG and IgG4 subclass antibodies. Other outcomes: Eccema: pruritic, chronic or chronic relapsing dermatitis. Follow up to 6 months (infant Eccema incidence).
Notes	Losses unclear. Groups unequal. Trial of sole, prolonged partially hydrolysed cow's milk formula and environmental allergen avoidance versus cow's milk formula. Conflict of interest: none reported.
Allocation concealment	A
Study	Halken 2000
Methods	Adequate randomisation: no, quasi-random. Postnatal allocation by date of birth. Allocation concealment: unclear. Blinding of intervention: yes, used formula tins labelled 'A, B or C'. Blinding of measurement: yes. Losses to follow up: yes, unclear as to exact numbers in each group not completing study. Of initial population of 595 infants, 92% were included in study and 80% completed follow up. Reasons for losses included parental refusal (19), received other formula in 1st days (23), 'dropped out' (36), not seen at 18 months, did not fulfill inclusion criteria (4) and non-compliance (32).
Participants	Infants with biparental atopy or uniparental atopy and cord IgE >= 0.3kU/l.
Interventions	Supplemental or sole formula feeding with: 1. (n = 79) Extensively hydrolysed casein formula (Nutramigen). 2. (n = 82) Extensively hydrolysed whey formula (Profylac). 3. (n = 85) Partially hydrolysed whey formula (NAN-HA). Recommended duration of feeding: 4 months. Co-interventions (all infants): delay solids and cow's milk to 4 months, avoid smoke, pets, damp housing.
Outcomes	Primary outcome(s): allergy. Other outcomes: physician examination at 6, 12 and 18 months (infant allergy). Definitions: Any atopy: symptoms of asthma, atopic dermatitis, allergic rhinoconjunctivitis or at least 2 episodes of allergic urticaria. Asthma: clinician diagnosed, >= 3 episodes recurrent wheezing needing bronchodilators. Atopic dermatitis: physical examination. >= 3 months duration. Allergic rhinoconjunctivitis: >= 1 months or recurrent symptoms. Food allergy: confirmed by unblinded elimination/challenge. CMA/CMPI: confirmed by unblinded elimination / challenge, and exclusion of lactose intolerance and infection.
Notes	Trial of supplemental or sole partially hydrolysed versus two extensively hydrolysed formulas in high risk infants. Extensively hydrolysed formula groups combined in analysis. Control group of non-randomly allocated breast fed infants not included in analysis. Conflict of interest: funded by the Danish Dairy Foundation. Companies provided formula and funding.
Allocation	B

concealment	
Study	Juvonen 1996
Methods	Adequate randomisation: no, quasi-random, infants allocated according to day of month. Allocation concealment: inadequate. Blinding of intervention: not reported. Blinding of measurement: not reported. Losses to follow up: yes, 14/130 lost for initial report (up to 4 months), 129 (90%) reported to 3 years.
Participants	144 healthy term infants of pregnant mother volunteers. 62% had family history of atopy.
Interventions	Early sole feeding for 3 days. Subsequently, all infants exclusively breast fed. 1. (n = 53) Pasteurised human milk feeds from milk bank. 2. (n = 38) Casein extensively hydrolysed formula (Nutramigen). 3. (n = 39) Cow's milk formula (Baby Semp).
Outcomes	Primary outcome(s): macromolecular absorption, antibody production and allergic symptoms. Other outcomes: serum IgE at 4 days, 8months, 1 and 2 years, skin prick test at 1 and 2 years, and clinical allergy to 3 years (child allergy incidence). Criteria for allergy diagnosis not reported.
Notes	Trial of early (1st 3 days) sole human milk versus adapted cow's milk formula versus extensively hydrolysed formula. Group numbers unequal. Use of volunteers meant possible selection of high risk infants. Conflict of interest: unclear, work supported by several foundations, affiliations not reported.
Allocation concealment	C
Study	Mallet 1992
Methods	Adequate randomisation: yes, infants randomised postnatally, method not reported. Allocation concealment: unclear. Blinding of intervention: no. Blinding of measurement: no. Losses to follow up: yes, hydrolysed formula group (n = 92): 5 (5%) at 4 months, 21 (23%) at 1 year, 14 (15%) at 2 years, 22 (24%) at 4 years. Cow's milk formula group (n = 85): 7 (8%) at 4 months, 32 (38%) at 1 year, 24 (28%) at 2 years and 31 (36%) at 4 years.
Participants	177 infants with immediate family history of allergy. Allergy score used.
Interventions	Sole or supplementary formula feeding for at least 4 months with: 1. (n = 92) Extensively hydrolysed casein formula (Pregestemil, Mead Johnson). 2. (n = 85) Adapted cow's milk formula (Galliazyme, Gallia, France). No co-interventions.
Outcomes	Primary outcome(s): allergy. Other outcomes: clinician assessment for allergy. Eczema and IgE assessed at 4 months, Eczema, asthma and CMA assessed at 1, 2 and 4 years. Definitions: Atopic eczema: graded as mild (<4 patches), moderate or severe. Asthmatic bronchitis: grade 1 (2-4 occurrences per year) and grade 2 (>4 per year). CMA: confirmed by type 1 reagenic allergy (specific IgE RAST) or malabsorption. Also reported weight at 4 months.
Notes	Excess losses at all time periods except 4 months (infant allergy incidence). Trial of supplemental or sole extensively hydrolysed formula versus cow's milk formula. Only 4 months results included (infant allergy incidence). Conflict of interest: Mead Johnson and Gallia supplied formula.
Allocation concealment	B
Study	Marini 1996
Methods	Adequate randomisation: yes, postnatal allocation of infants, method not reported. Allocation concealment: yes. Blinding of intervention: no. Blinding of measurement: no. Losses to follow up: yes, hydrolysed group losses 5 (10%) at 1 year, 6 (13%) at 2 years and 8 (17%) at 3 years. Cow's milk group 6 (13%) at 1 year, 7 (15%) at 2 years and 9 (19%) at 3 years.
Participants	Maternal questionnaire used to identify infants with well-defined family history of allergy in either parent.
Interventions	Infants randomised were those whose mothers did not wish to breastfeed or had insufficient milk. 1. (n = 48) 'Moderately' hydrolysed formula (Nidina HA, Nestle). 2. (n = 47) Adapted cow's milk formula (Nan, Nestle). Formula feeding advised to 5 months. Co-interventions (both groups): Maternal cow's milk and food avoidance measures for breastfeeding mothers. For infants, cow's milk and allergenic foods avoided to 1 year. Advice given to modify environmental exposure (smoking, pets, carpets, avoiding infant community care to 2 years).
Outcomes	Primary outcome(s): allergic manifestations and nutritional adequacy of formula. Other outcomes: weight, length and head circumference at 6 months, 1 and 3 years. Physician diagnosed allergy. Definitions: Atopic dermatitis: typical rash in at least 2 areas. Recurrent wheezing: >= 3 episodes and physician diagnosed. Recurrent urticaria: >=2 episodes after exposure to particular antigen. Gastrointestinal symptoms: vomiting and/or diarrhoea after exclusion of infection and lactose intolerance, not confirmed by blinded elimination/challenge. Allergic rhinitis: >= 3 weeks rhinorrhoea. RAST and skin prick tests also performed in affected individuals. Follow up performed at 1, 2 (infant allergy) and 3 years (child allergy). Weight, length and head circumference measured at 6 months, 1 year and 3 years.
Notes	Trial of prolonged supplemental or sole 'moderately' hydrolysed formula versus adapted cow's milk formula feeding in high risk infants. Co-interventions in both groups. Conflict of interest: none

	reported.
Allocation concealment	A
Study	Nentwich 2001
Methods	Adequate randomisation: no, quasi-random - prenatal randomisation by odd and even numbers. Allocation concealment: no, postnatal allocation to formula if unable to fully breast feed. Blinding of intervention: no, paediatrician prescribing treatment aware of allocation. Formula not blinded. Blinding of measurement: yes, second paediatrician unaware of allocation. Losses to follow up: yes, 1/73 (1%) post randomisation loss. 13/72 (18%) not fed hydrolysed formula and reported in separate group.
Participants	Pregnant women who themselves, husbands or children attended an allergology or dermatology outpatient clinic (ie family history of atopy in 1st degree relative).
Interventions	Mothers encouraged to breast feed for at least 6 months, avoid cow's milk and highly allergenic foods. Allocated sole or supplemental formula if unable to solely breast feed according to prenatal treatment allocation. 1. (n = 37) Partially hydrolysed cow's milk formula (Beba HA, Nestle, Denmark). 2. (n = 35) Extensively hydrolysed cow's milk formula (Hipp HA, Hipp GnbH, Gmunden, Austria). Co-interventions: all mothers encouraged to breast feed for 6 months, avoid cow's milk for first 6 months, introduce solids after 6 months and delay allergenic foods to after 12 months. At 6 months: 24/37 fed partially hydrolysed formula and 21/35 fed extensively hydrolysed formula. At 12 months, 31/37 fed partially hydrolysed formula and 28/35 extensively hydrolysed formula.
Outcomes	Primary outcome(s): Antigen-specific reactivity of mononuclear cells to cow's milk protein; cow's milk specific IgE and IgG; atopic skin symptoms. Other outcomes: symptom diaries kept. Blinded paediatrician assessment for atopic dermatitis. Reported weights up to 12 months (data not given). Definitions: Atopic dermatitis: typical rash in at least 2 locations relapsing for at least 3 months duration. Standardised score used (SCORAD). Allergy reported at 6 and 12 months (infant allergy).
Notes	Trial of sole or supplemental feeding partially versus extensively hydrolysed formula in high risk infants unable to be completely breast fed in first 6 months. Supported by research grants. The "study done independently of infant food companies".
Allocation concealment	C
Study	Oldaeus 1997
Methods	Adequate randomisation: yes, stratified by age at weaning. Infants randomised when weaning commenced. Allocation concealment: yes. Blinding of intervention: yes, identical coded tins used. Blinding of measurement: yes. Losses to follow up: yes, 14/155 post randomisation losses (9%) at 18 months.
Participants	Term newborn infants with 2 allergic family members or one allergic family member and cord IgE >= 0.5U/l. Mean age of weaning between 3 and 4 months.
Interventions	In infants weaning from the breast: 1. (n = 55) Extensively hydrolysed casein formula (Nutramigen, Mead Johnson). 2. (n = 51) Partially hydrolysed formula (Mead Johnson). 3. (n = 49) Cow's milk formula (Enfamil, Mead Johnson). Co-interventions: both groups advised to not smoke and avoid pets. Solids introduced after 4 months. Avoidance of cow's milk, eggs, fish and citrus to after 9 months.
Outcomes	Primary outcome(s): atopic and allergic disease at 18 months (infant allergy incidence). Other outcomes: nurse examination at 3, 6, 9, 12, 18 months and doctor visit at 18 months. Skin prick tests at each visit and specific IgE RAST at 9, 12, 18 months. Definitions: Atopic dermatitis: standard scoring system used. Food reactions: double blind placebo controlled challenges for formula milk reactions. Asthma: recurrent wheeze with doctor confirmation. Allergic rhinitis: doctor verified and allergen sensitisation proved. Gastrointestinal allergy: positive unblinded oral challenge to food infant sensitised to.
Notes	Trial of extensively hydrolysed versus partially hydrolysed versus cow's milk formula for weaning high risk infants. Conflict of interest: co-investigator from formula company. Formula supplied by Mead Johnson. Study supported by Bristol-Meyers inc.
Allocation concealment	A
Study	Saarinen 1999
Methods	Three hospital study. Adequate randomisation: no, quasi-random allocation by month of birth and hospital born. Allocation concealment: unclear, possible if blinding maintained. Blinding of intervention: yes, colour coded bottles used. Blinding of measurement: yes. Losses to follow up: unclear. 6209/6267 (99%) of eligible mothers returned baseline questionnaire. Mothers were asked to call author if symptoms of CMA appeared. Compliance not assessed. Diary of infant-feeding regimen returned by 118/118 mothers of infants subsequently found to be hypersensitive to CM and 76% CM tolerant infants.
Participants	Healthy full term infants requiring supplemental feeding in hospital.

Interventions	Early supplementary feeding in hospital with: 1. (n = 1758) Cow's milk formula (Tutteli, Vali, Finland). 2. (n = 1844) Pasteurised donor human milk. 3. (n = 1715) Extensively hydrolysed whey formula (Pepti-Junior, Nutricia, Netherlands). Average duration hospital stay 4 days. Mothers encouraged to breast feed. Supplemental cow's milk formula used after discharge where required. Solids introduced at 4-6 months. No co-interventions.
Outcomes	Primary outcome(s): CMA. Other outcomes: CMA - mothers contacted researchers if symptoms suggestive of CMA appeared. Well baby clinics also informed of study (all infants seen average 8 times in 1st 12 months). Definition: CMA: unblinded elimination / challenge performed. Mean age follow up 27 months (range 18-34 months) (infant allergy).
Notes	Trial of early supplemental human milk versus extensively hydrolysed formula versus cow's milk formula. Potential ascertainment bias as compliance with reporting not assessed. Conflict of interest: supported by Nutricia.
Allocation concealment	B
Study	Szajewska 2001
Methods	Adequate randomisation: yes, method not reported. Allocation concealment: adequate. Blinding of intervention: yes, powdered formulas provided with identical packaging and reconstitution instructions. Blinding of measurement: yes. Losses to follow up: none.
Participants	Inclusion criteria: Low birthweight infants (<2000g), appropriate for gestational age, tolerance of at least 150mls/kg/day full enteral feeds, no obvious disease or congenital abnormality.
Interventions	Preterm infants fed preterm formula from tolerating full enteral feeds for 12 weeks. 1. (n = 16) Extensively hydrolysed preterm formula (Nutricia, Holland). Per 100 mls provided 2.4g protein and 522 kcal energy. 2. (n = 15) Partially hydrolysed preterm formula (Nutricia, Holland). Per 100 mls provided 2.5g protein and 527 kcal energy. 3. (n = 15) Standard preterm formula (Nutricia, Holland). Per 100 mls provided 2.2 g protein and 520 kcal energy. No co-interventions.
Outcomes	Primary outcomes: growth, indices of protein metabolism and plasma amino acid profiles in preterm infants followed for 3 months. Other outcomes: allergy not reported. Growth in weight, length and head circumference reported to 12 weeks. numerical data not given for growth in length or head circumference.
Notes	Trial of sole extensively and partially hydrolysed preterm formula versus standard preterm formula in preterm infants at low risk of allergy. Supported by research grant from Ovita Nutricia Research Foundation.
Allocation concealment	A
Study	Tsai 1991
Methods	Adequate randomisation: yes, infants randomised postnatally, method not reported. Allocation concealment: adequate. Blinding of intervention: no, one group breastfed initially. Blinding of measurement: not reported. Losses to follow up: crossover of 3 infants from hydrolysed to cow's milk formula group (unclear which reported outcomes this affected).
Participants	Healthy term infants. Family History of Allergy Score used. Infants with score >3 enrolled.
Interventions	1. (n = 15) Infants breast fed for 1-2 months then fed partially hydrolysed formula for subsequent 4 months (Nan HA, Nestle). All except 2 infants received formula. 2. (n = 18) Regular formula from birth. No co-interventions reported.
Outcomes	Primary outcome(s): allergic diseases. Other outcomes: seen at 1, 2, 4, 6, 12 months (infant allergy incidence) in well baby clinic. Total and specific IgE at 2, 6, 12 months. Skin prick tests in cases of suspected allergy. Growth in weight and height up to 12 months. Definitions: Atopic dermatitis: grading score used (mild: faint lesions on forehead or cheek without treatment; moderate and severe: lesions required treatment). Allergic rhinitis: typical symptoms in early morning. Wheezing: any. Weights and height reported at 6 and 12 months.
Notes	Trial of prolonged supplementary or sole hydrolysed formula versus cow's milk formula. Data not reported in group of allocation for clinical allergy confirmed by skin prick testing, and possibly for growth. Conflict of interest: financial support and formula provided by ANPING Ltd.
Allocation concealment	A
Study	Vandenplas 1992
Methods	Adequate randomisation: yes, infants postnatally allocated, method not reported. Allocation concealment: yes. Blinding of intervention: yes, formulas coded. Blinding of measurement: yes. Losses to follow up: yes, at 12 months 8/75 (11%) post randomisation losses. At 3 and 5 years, 17/75 (23%) lost to follow up.
Participants	Infants with at least two 1st degree relatives with allergy, whose mothers intended not to breast feed.
	Exclusive formula feeding for 6 months with: 1. (n = 32) Whey partially hydrolysed formula (Nan HA,

Interventions	Nestle).2. (n = 35) Adapted cow's milk formula (Nan, Nestle).Co-interventions (both groups): grated apple from 4 months. 'Normal' diet after 6 months.
Outcomes	Primary outcome(s): atopic disease. Other outcomes: Blinded physician assessment for allergy monthly for 1st year of life. Total IgE, specific RAST, IgG4 antibodies, and skin prick tests. Definitions: Atopic dermatitis: at least 3 of 4 criteria including typical rash, recurrence or chronicity and specific IgE.Urticaria: no definition given. Allergic wheezing: cough without infection \geq 24 hours.Chronic rhinitis: clear nasal discharge.CMPI: confirmed by unblinded elimination / challenge. Allergic diarrhoea: infection excluded. Infants with diarrhoea had jejunal biopsy performed. Follow up to 12 months (infant allergy incidence).
Notes	Trial of prolonged sole partially hydrolysed formula versus cow's milk formula in high risk infants. 3 and 5 year results excluded due to excess losses.Data for cumulative specific allergy manifestations up to 12 months not extractable separately. Conflict of interest: Nestle provided formula and performed statistical analysis.
Allocation concealment	A
Study	Vandenplas 1993
Methods	Adequate randomisation: yes, infants postnatally allocated, method not reported. Allocation concealment: adequate. Blinding of intervention: yes, although formulas different appearance and taste. Blinding of measurement: yes. Losses to follow up: yes, 4/45 (9%) infants (all hydrolysed formula group) lost due to refusal to drink formula.
Participants	Healthy term newborn infants. Infants with family history of atopy excluded.
Interventions	Exclusive formula feeding for 13 weeks of: 1. (n = 21) Whey 'intermediate' hydrolysed formula (Nutrilon Pepti, Nutricia).2. (n = 20) Whey predominant cow's milk formula (Nutrilon Premium, Nutricia).No co-interventions.
Outcomes	Primary outcome(s): nutritional value of formula. Other outcomes: weight gain (g/day) and length gain birth to week 13. Full blood count indices, serum protein, albumin, urea, calcium and phosphorous, minerals and vitamins A and E. Plasma amino acid concentrations. Clinical allergy not reported.
Notes	Trial of prolonged sole 'intermediate' hydrolysed formula versus cow's milk formula in healthy term infants.Growth data not extractable for tables. Included in text. Conflict of interest: Nutricia Belgium provided formula and assistance for statistical analysis.
Allocation concealment	A
Study	Willems 1993
Methods	Adequate randomisation: no, quasi-random - infants postnatally allocated using month of birth. Allocation concealment: inadequate. Blinding of intervention: no. Blinding of measurement: not reported. Losses to follow up: yes, 17/135 (13%) of high risk infants did not complete study.
Participants	Infants not breast fed with a family history of allergy and cord IgE \geq 0.5IU/l.
Interventions	Prolonged sole formula feeding with: 1. (n = 55) Adapted cow's milk formula. 2. (n = 67) Partially hydrolysed formula (Nan HA). Formula used for 1st 3 months, then unrestricted diet.No co-interventions.
Outcomes	Primary outcome(s): allergy. Other outcomes: blinded paediatrician administered questionnaire at 3 months and 1 year for allergy (infant allergy incidence). Definitions: Allergy included eczema, asthma, recurrent episodes of bronchitis, persistent rhinitis, persistent gastrointestinal symptoms (excluding infection) and sleeping difficulties.No specific definitions given.
Notes	High rate (45%) of non-compliance with formula. Trial of prolonged sole partially hydrolysed formula versus adapted cow's milk formula in high risk infants. Conflict of interest: unclear, co-investigator from FNRS, Brussels.
Allocation concealment	C
Study	de Seta 1994
Methods	Adequate randomisation: yes, postnatal randomisation of infants, method not reported. Allocation concealment: unclear. Blinding of intervention: not reported. Blinding of measurement: not reported. Losses to follow up: none reported.
Participants	Infants with at least one 1st degree relative with allergy. Where history in doubt, skin prick tests or RAST performed.
Interventions	1. (n = 23) Partially hydrolysed whey formula (Nidina-HA, Nestle).2. (n = 39) Adapted cow's milk formula (Nidina, Nestle). Co-interventions: none reported.Formula only to 6 months, then 'normal' diet.
Outcomes	Primary outcome(s): allergic disease at 6 and 24 months (infant allergy). Other outcomes: physician clinical examination and/or telephone contact to determine incidence of allergic disease. CMPI, eczema and asthma diagnosed clinically according to standard criteria.

Notes	Trial of sole prolonged partially hydrolysed versus adapted cow's milk formula. Group sizes unequal. Conflict of interest: none reported.
Allocation concealment	B

Características de exclusión

Study	Reason for exclusion
Akimoto 1993	Cohort study.
Arshad 1992b	Cohort study.
Arshad 1993	Cohort study.
Arshad 2001	Cohort study.
Atherton 1978	Enrolled infants with atopic Eczema.
Bellioni 1999	Enrolled infants with proven Ig-E mediated CMA.
Bergmann 1994	Cohort study.
Bergmann 1996a	No dietary intervention in infants. Compared high risk cases to low risk controls. *check
Brand 1977	Enrolled infants admitted to general and gastroenteritis wards.
Bruno 1996	Cohort study.
Burr 1993	Randomised mothers to give their infants soy formula if required or no soy formula.
Businco 1983	Cohort study.
Businco 1987	Cohort study.
Campbell 1989	Enrolled infants with infantile colic.
Carroccio 1997	Enrolled infants with CMA.
Carroccio 2000b	Enrolled infants with intolerance to hydrolysed proteins.
Carroccio 2000c	Enrolled infants with CMPI.
Chan 2002	Excess losses(28%). Trial of sole prolonged partially hydrolysed cow's milk formula versus cow's milk formula.
Chandra 1986	Trial of maternal antigen avoidance during pregnancy and lactation.
Custovic 2000	Mite allergen avoidance trial, no hydrolysed formula group.
Decsi 1998	Excess losses (27% hydrolysed formula group and 21% cow's milk formula group). Did not report clinical allergy. Reported growth.
Exl 2000	Allocated to intervention (breastfeeding, hydrolysed formula and delayed weaning) according to geographical area.
Fukushima 1997	Differential losses with excess losses in maternal and infant hydrolysed formula group (27%) and maternal hydrolysed formula and infant cow's milk formula group (23%). Trial of maternal allergen avoidance and infant supplemental or sole hydrolysed or cow's milk formula feeding where required.
Giampietro 2001	Enrolled infants with CMA.
Gruskay 1982	Nonrandom allocation to soy or cow's mild formula.
Gustafsson 1992	Cohort study. No hydrolysed formula group.
Halken 1992	Excess losses after allocation (24%). Only infants who received hydrolysed formula included in analysis. Trial of prolonged supplementary or sole extensively versus partially hydrolysed, ultrafiltrated formula.

Hattevig 1989	Trial of maternal allergen avoidance.
Hill 1995a	Enrolled infants with food reactions (to cow's milk, soy milk, casein and/or whey hydrolysate formula).
Hill 1995b	Enrolled infants with 'colic'.
Hill 1999	Enrolled infants with multiple food protein intolerance.
Hill 2000	Enrolled distressed infants with presumed gastroesophageal reflux.
Host 1988	Enrolled children with milk allergy.
Host 1991	Cohort study.
Iacono 1998	Enrolled infants (age 11 to 72 months) with chronic constipation.
Isolauri 1995	Enrolled infants with CMA.
Keller 1996	Allocation performed by nurses 'at random'. "Maternal decision respected". Unlikely to be random allocation.
Klemola 2002	Enrolled infants with CMA.
Lilja 1989	Trial of maternal allergen avoidance in pregnancy.
Lindfors 1988	Trial of early breastfeeding versus early adapted cow's milk formula.
Lothe 1982	Enrolled infants admitted with 'colic'.
Lucas 1984a	Preterm infants randomly allocated to feeds with banked breast milk or a preterm infant formula (either as sole or supplemental feeding). Hydrolysed formula not used.
Lucassen 2000	Enrolled infants with excessive crying.
McLeish 1995	Enrolled infants with CMPI.
Medjad-Guillou 1992	Crossover trial.
Mihatsch 1999	Crossover trial examining effect of hydrolysed formula on plasma amino acids and gastrointestinal transit time.
Miskelly 1988	Randomised infants to soy milk sole or supplementary feeding.
Mitchell 1977	Enrolled slightly undernourished Aboriginal children < 3years of age.
Moran 1992	Excessive losses (>20% in both groups). Trial of supplementary or sole hydrolysed formula versus cow's milk formula in low risk infants.
Niggemann 2001	Enrolled infants with CMA / CMPI and atopic dermatitis.
Odelram 1996	Trial of extensively hydrolysed versus cow's milk formula for weaning of high risk infants. Excluded trial as 13 losses in addition to 9 post randomisation exclusions (total 27%).
Oggero 1994	Enrolled infants with colic and compared non-allergenic diet (soy or hydrolysed formula) with dicyclomine.
Palma 1996	Crossover study of subjects age 6 months to 99 years.
Paronen 2000	Enrolled infants at high genetic risk for diabetes. Did not measure allergy as outcome.
Pauls 1996	Enrolled preterm infants <1500g. Did not report allergy. Outcomes to day 6 reported only. Reported in abstract form only.
Picaud 2001	Enrolled preterm infants. Did not report allergy.
Polberger 1999	Preterm infants randomised to protein fortification with ultrafiltrated human milk or a bovine whey fortifier.
Raupp 1995	Excluded as excess post randomisation losses. Did not report allergy. Trial of sole hydrolysed formula versus cow's milk formula in low birth weight infants.
Riezzo 2001	Randomised trial of standard and hydrolysate formulas in preterm infants. Did not measure allergy or growth.
Rigo 1994a	Method of treatment allocation unclear. Allocated successive infants to formulas. Trial of 5 different types of hydrolysed formulas in healthy term infants. Extent of hydrolysis not reported. Allergy not reported. Only growth reported.
Rigo 1994b	Method of allocation not stated.
Sack 1994	Enrolled infants with acute diarrhoea.
Sampson 1991	Enrolled infants with CMA.

Schmitz 1992	Exclude - did not report clinical allergy or growth. Excess losses at 1 year. Trial of early supplementary hydrolysed formula versus adapted cow's milk formula.
Schrander 1993	Cohort study of newborn infants to determine incidence of CMPI.
Sicherer 2001	Enrolled infants with CMA.
Tariq 1998	Cohort study.
Taubman 1988	Enrolled infants with excessive crying ('colic').
Vaarala 1995	Growth and clinical allergy not reported.
Zeiger 1989	Excluded as excess losses. Trial of maternal dietary avoidance in pregnancy and lactation, and infant allergen avoidance through encouragement of breast feeding with supplemental or weaning formula use and subsequent dietary restriction versus usual maternal diet and infant feeding with use of supplementary or weaning cow's milk formula.
de Jong 1998	Trial of early supplementation of cow's milk formula versus a protein free placebo formula in breast fed infants.
von Berg 2003	Trial of cow's milk formula versus partially and extensively hydrolyzed whey formula and extensively hydrolyzed casein formula. Excluded 55% of infants who did not adhere to protocol. Intention to treat analysis requested from authors but no reply to date.

CITACIONES

Citaciones incluídas

Arshad 1992a {published data only}

* Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992;339:1493-7.

Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R, Gant C, Arshad SH. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:842-6.

Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93.

Chan-Yeung 2000 {published data only}

Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:657-63.

Chandra 1989a {published data only}

Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic Eczema in high risk infants. *BMJ* 1989;299:228-30.

Chandra 1989b {published data only}

Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:380-8.

* Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional cow milk formulas. *Ann Allergy* 1991;67:129-32.

Chandra RK, Singh G, Shridhara B. Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. *Ann Allergy* 1989;63:102-6.

Chirico 1997 {published data only}

Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, De Amici M, Colombo A, Rondini G. Immunogenicity and antigenicity of a partially hydrolyzed cow's milk infant formula. *Allergy* 1997;52:82-8.

de Seta 1994 {published data only}

de Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimaduomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results. [Italian]. *Pediatr Med Chir* 1994;16:251-4.

Halken 2000 {published data only}

Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, Kier SR, Lassen K, Lintrup M, Mortensen S, Ibsen KK, Osterballe O, Host A. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:149-61.

Juvonen 1996 {published data only}

* Juvonen P, Mansson M, Andersson C, Jakobsson I. Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimens during the first three days of life. A three-year prospective follow-up. *Acta Paediatr* 1996;85:1047-52.

Juvonen P, Mansson M, Jakobsson I. Does early diet have an effect on subsequent macromolecular absorption and serum IgE?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:344-9.

Juvonen P, Mansson M, Kjellman NI, Bjorksten B, Jakobsson I. Development of immunoglobulin G and immunoglobulin E antibodies to cow's milk proteins and ovalbumin after a temporary neonatal exposure to hydrolyzed and whole cow's milk proteins. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:191-8.

Mallet 1992 {published data only}

Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr* 1992;121:S95-100.

Marini 1996 {published data only}

Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr (Supp)* 1996;414:1-21.

Nentwich 2001 {published data only}

Nentwich I, Michkova E, Nevorál J, Urbanek R, Szepfalusi Z. Cow's milk-specific cellular and humoral immune responses and atopy skin symptoms in infants from atopic families fed a partially (pHF) or extensively (eHF) hydrolyzed infant formula. *Allergy* 2001;56:1144-56.

Oldaeus 1997 {published data only}

Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997;77:4-10.

Saarinen 1999 {published data only}

Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Klemetti P, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Vaarala O, Savilahti E. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:121-30.

* Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.

Saarinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:400-6.

Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.

Szajewska 2001 {published data only}

Szajewska H, Albrecht P, Stoinska B, Prochowska A, Gawecka A, Laskowska-Klita T. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas: the effect on growth rate, protein metabolism indices, and plasma amino acid concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:303-9.

Tsai 1991 {published data only}

Tsai YT, Chou CC, Hsieh KH. The effect of hypoallergenic formula on the occurrence of allergic diseases in high risk infants. *Chung-Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko i Hsueh Hui Tsa Chih* 1991;32:137-44.

* Tsai YT, Chou CC, Hsieh KH. The effect of hypoallergenic formula on the occurrence of allergic diseases in high risk infants. *Acta Paediatr Sin* 1991;32:137-44.

Vandenplas 1992 {published data only}

Vandenplas Y. Atopy at 3 years in high-risk infants fed whey hydrolysate or conventional formula. *Lancet* 1992;339:1118.

Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Clybouw C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S, Deraeve L, Malfroot A, Dab I. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995;154:488-94.

* Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy* 1992;68:419-24.

Vandenplas 1993 {published data only}

Hauser B, Blecker U, Keymolen K, Suys B, Gerlo E, Vandenplas Y. Plasma amino acid concentrations in term-born infants fed a whey predominant or a whey hydrolysate formula. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:27-30.

Hauser B, Keymolen K, Blecker U, Suys B, Bougateg A, Loeb H, Vandenplas Y. A comparative evaluation of whey hydrolysate and whey-predominant formulas. How well do infants accept and tolerate them?. *Clin Pediatr* 1993;62:433-7.

* Vandenplas Y, Hauser B, Blecker U, Suys B, Peeters S, Keymolen K, Loeb H. The nutritional value of a whey hydrolysate formula compared with a whey-predominant formula in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:92-6.

Willems 1993 {published data only}

Willems R, Duchateau J, Magrez P, Denis R, Casimir G. Influence of hypoallergenic milk formula on the incidence of early allergic manifestations in infants predisposed to atopic diseases. *Ann Allergy* 1993;71:147-50.

* Indica la publicación principal para el estudio

Citaciones excluidas**Akimoto 1993**

Akimoto K, Saito H, Akasawa A, Iikura Y. [Preventative effect of a whey hydrolyzed formula (Nestle, NAN H.A.) on the development of allergic symptoms in infants]. [Japanese]. *Arerugi* 1997;46:1044-51.

Arshad 1992b

Arshad SH, Hide DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:235-41.

Arshad 1993

Arshad SH, Stevens M, Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:504-11.

Arshad 2001

Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001;108:E33.

Atherton 1978

Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1:401-3.

Bellioni 1999

Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.

Bergmann 1994

Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadensdorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W, Forster J, Schmidt E, Schulz J. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5 Suppl 6:19-25.

Bergmann 1996a

Bergmann RL, Dannemann A, Edenharter G, Bergmann KE, Monch E, Dudenhausen JW, Wahn U. Influence of ultrafiltrated, partially hydrolysed formula on growth and health of young infants. [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996;144:152-8.

Brand 1977

Brand JC, Miller JJ, Vorbach EA, Edwards RA. A trial of lactose hydrolysed milk in Australian Aboriginal children. *Med J Aust* 1977;2 (Suppl. 4):10-3.

Bruno 1996

Bruno G, Giampietro PG, Businco L. Results of a multicentric study for the prevention of atopic allergy. 48 months of follow up. [Italian]. *Minerva Pediatr* 1996;48:413-9.

Burr 1993

Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC, Merrett TG. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993;68:724-8.

Businco 1983

Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Cantani A, Perlini R. Prevention of atopic disease in "at-risk newborns" by prolonged breast-feeding. *Ann Allergy* 1983;51:296-9.

Businco 1987

Businco L, Cantani A, Meglio P, Bruno G. Prevention of atopy: results of a long-term (7 months to 8 years) follow-up. *Ann Allergy* 1987;59:183-6.

Campbell 1989

* Campbell JP. Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:11-4.

Campbell JP. Dietary therapy of infant colic: a double-blind study. [Czech]. *Ceskoslovenska Pediatrie* 1993;48:199-202.

Carroccio 1997

Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Lorello D, Notarbartolo A, Iacono G. Evaluation of pancreatic function development after hydrolyzed protein-based and soy-based formulas in unweaned infants. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:273-7.

Carroccio 2000b

Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D'Amico D, Alabrese L, Iacono G. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;31:1597-603.

Carroccio 2000c

Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, Alabrese D, Iacono G. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000;55:574-9.

Chan 2002

Chan YH, Shek LP, Aw M, Quak SH, Lee BW. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paed Child Health* 2002;38:84-8.

Chandra 1986

Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic Eczema in infants. *Clin Allergy* 1986;16:563-9.

Custovic 2000

Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam C, Craven M, Brutsche M, Woodcock A. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:252-8.

Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.

de Jong 1998

de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child* 2002;86:365-9.

de Jong MH, Scharp-van der Linden VT, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JG, de Groot CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998;79:126-30.

Decsi 1998

Decsi T, Veitl V, Burus I. Plasma amino acid concentrations, indexes of protein metabolism and growth in healthy, full-term infants fed partially hydrolyzed infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:12-6.

Exl 2000

* Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an unselected infant population following an allergen reduced dietary intervention programme. The ZUFF-study-programme. Part I: Study design and 6-month nutritional behaviour. *Eur J Nutr* 2000;39:89-102.

Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an unselected infant population following an allergen-reduced dietary intervention programme: the ZUFF-STUDY-PROGRAMME. Part II: infant growth and health status to age 6 months. *Eur J Nutr* 2000;39:145-56.

Fukushima 1997

Fukushima Y, Iwamoto K, Takeuchi-Nakashima A, Akamatsu N, Fujino-Numata N, Yoshikoshi M, Onda T, Kitagawa M. Preventive effect of whey hydrolysate formulas for mothers and infants against allergy development in infants for the first 2 years. *J Nutr Sci Vitaminol* 1997;43:397-411.

Giampietro 2001

Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:83-6.

Gruskay 1982

Gruskay FL. Comparison of breast, cow, and soy feedings in the prevention of onset of allergic disease: a 15-year prospective study. *Clin Pediatr* 1982;21:486-91.

Gustafsson 1992

Gustafsson D, Lowhagen T, Andersson K. Risk of developing atopic disease after early feeding with cows' milk based formula. *Arch Dis Child* 1992;67:1008-10.

Halken 1992

Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "high-risk" infants. *Allergy* 1992;47:545-53.

Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:173-81.

Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Prevention of allergy in infants. A prospective study of 159 high-risk children [German]. *Ugeskrift for Laeger* 1994;156:308-12.

Hattevig 1989

* Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Bjorksten B, Kjellman NI. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989;19:27-32.

Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Grodzinsky E, Hed J, Bjorksten B. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:108-15.

Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999;88:7-12.

Paronen J, Bjorksten B, Hattevig G, Akerblom HK, Vaarala O. Effect of maternal diet during lactation on development of bovine insulin-binding antibodies in children at risk for allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:302-6.

Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992;89:735-9.

Hill 1995a

Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, Gonzalez-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386-94.

Hill 1995b

Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:886-92.

Hill 1999

Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Francis DE, Bines JE. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. *J Pediatr* 1999;135:118-21.

Hill 2000

Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, Hosking CS. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr* 2000;136:641-7.

Host 1988

Host A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 1988;43:113-8.

Host 1991

Host A. Importance of the first meal on the development of cow's milk allergy and intolerance. *Allergy Proc* 1991;12:227-32.

Iacono 1998

Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New Engl J Med* 1998;339:1100-4.

Isolauri 1995

Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550-7.

Keller 1996

Keller KM, Burgin-Wolff A, Lippold R, Wirth S, Lentze MJ. The diagnostic significance of IgG cow's milk protein antibodies re-evaluated. *European Journal of Pediatrics*. 155(4):331-7, 1996. *Eur J Pediatr* 1996;155:331-7.

Klemola 2002

Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-24.

Lilja 1989

* Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age--in-vivo results. *Clin Exp Allergy* 1989;19:473-9.

Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin Exp Allergy* 1991;21:195-202.

Lindfors 1988

Lindfors A, Enocksson E. Development of atopic disease after early administration of cow milk formula. *Allergy* 1988;43:11-6.

Lothe 1982

Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics* 1982;70:7-10.

Lucas 1984a

Lucas A, Brooke OG, Cole TJ, Morley R, Bamford MF. Food and drug reactions, wheezing, and Eczema in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990;65:411-5.

* Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990;300:837-40.

Lucas A, Gore SM, Cole TJ, Bamford MF, Dossetor JF, Barr I, Dicarolo L, Cork S, Lucas PJ. Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth. *Arch Dis Child* 1984;59:722-30.

Lucas A, McLaughlan P, Coombs RR. Latent anaphylactic sensitisation of infants of low birth weight to cows' milk proteins. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1254-6.

Lucassen 2000

Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2000;106:1349-54.

McLeish 1995

McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk. *Arch Dis Child* 1995;73:211-5.

Medjad-Guillou 1992

Medjad-Guillou N, Henocq A, Arnaud-Battandier F. Does the hydrolysis of proteins change the acceptability and the digestive tolerance of milk for infants? The results of a comparative and randomized prospective study. [French]. *Annales de Pédiatrie* 1992;39:202-6.

Mihatsch 1999

Mihatsch WA, Hogel J, Pohlandt F. Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90:196-8.

* Mihatsch WA, Pohlandt F. Protein hydrolysate formula maintains homeostasis of plasma amino acids in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:406-10.

Miskelly 1988

Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC, Merrett TG. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993;68:724-8.

Burr ML, Miskelly FG, Butland BK, Merrett TG, Vaughan-Williams E. Environmental factors and symptoms in infants at high risk of allergy. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:125-32.

Merrett TG, Burr ML, Butland BK, Merrett J, Miskelly FG, Vaughan-Williams E. Infant feeding and allergy: 12-month prospective study of 500 babies born into allergic families. *Ann Allergy* 1988;61:13-20.

* Miskelly FG, Burr ML, Vaughan-Williams E, Fehily AM, Butland BK, Merrett TG. Infant feeding and allergy. *Arch Dis Child* 1988;63:388-93.

Mitchell 1977

Mitchell JD, Brand J, Halbisch J. Weight-gain inhibition by lactose in Australian Aboriginal children. A controlled trial of normal and lactose hydrolysed milk. *Lancet* 1977;1:500-2.

Moran 1992

Moran JR. Effects of prolonged exposure to partially hydrolyzed milk protein. *J Pediatr* 1992;121:S90-4.

Niggemann 2001

Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:78-82.

Odelram 1996

Odelram H, Vanto T, Jacobsen L, Kjellman NI. Whey hydrolysate compared with cow's milk-based formula for weaning at about 6 months of age in high allergy-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. *Allergy* 1996;51:192-5.

Oggero 1994

Oggero R, Garbo G, Savino F, Mostert M. Dietary modifications versus dicyclomine hydrochloride in the treatment of severe infantile colics. *Acta Paediatr* 1994;83:222-5.

Palma 1996

Palma M, Rosado JL, Lopez P, Gonzalez C, Valencia ME. Lactose intolerance. Its definition, its prevalence in Mexico, and its implications in milk consumption. [Spanish]. *Rev Invest Clin* 1996;48:S25-31.

Paronen 2000

Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, Vaarala O. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes* 2000;49: 1657-65.

Pauls 1996

Pauls J, Bauer K, Versmold H. Randomized controlled trial of formulas with hydrolyzed versus non-hydrolyzed protein for starting enteral feedings in preterm infants <1500g body weight. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22: 450 (abstract 164).

Picaud 2001

Picaud JC, Rigo J, Normand S, Lapillonne A, Reygrobellet B, Claris O, Salle BL. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32: 555-61.

Polberger 1999

Polberger S, Raiha NC, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A. Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29: 332-8.

Raupp 1995

Raupp P, Von Kries R, Gobel C, Fox A, Lemburg P, Schmidt E, Koletzko B, Kunz C, Manz F. Bone density and biochemical parameters of bone mineral metabolism and acid load in preterm infants. Cow's milk formula versus hydrolysed protein preparation. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995;143 (S2):S140-146.

Riezzo 2001

Riezzo G, Indrio F, Montagna O, Tripaldi C, Laforgia N, Chiloiro M, Mautone A. Gastric electrical activity and gastric emptying in preterm newborns fed standard and hydrolysate formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33: 290-5.

Rigo 1994a

Rigo J, Salle BL, Picaud JC, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur J Clin Nutr* 1995;49 (suppl. 1):S26-38.

* Rigo J, Salle BL, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulae in term infants during the first month of life. *Acta Paediatrica. Supplement* 1994;402: 100-4.

Rigo 1994b

Rigo J, Senterre J. Metabolic balance studies and plasma amino acid concentrations in preterm infants fed experimental protein hydrolysate preterm formulas. *Acta Paediatr (Supp)* 1994;405: 98-104.

Sack 1994

Sack RB, Castrellon J, Della Sera E, Goepf J, Burns B, Croll J, Tseng P, Reid R, Carrizo H, Santosham M. Hydrolyzed lactalbumin-based oral rehydration solution for acute diarrhoea in infants. *Acta Paediatr* 1994;83: 819-24.

Sampson 1991

Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991;118: 520-5.

Schmitz 1992

Schmitz J, Digeon B, Chastang C, Dupouy D, Leroux B, Robillard P, Strobel S. Effects of brief early exposure to partially hydrolyzed and whole cow milk proteins. *J Pediatr* 1992;121: S85-9.

Schrander 1993

Schrander JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrander-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640-4.

Sicherer 2001

Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, Christie L, Burks AW, Sampson HA. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr* 2001;138:688-93.

Tariq 1998

Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-93.

Taubman 1988

Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 1988;81:756-61.

Vaarala 1995

Paronen J, Vaarala O, Savilahti E, Saukkonen T, Akerblom HK. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatr Res* 1996;40:276-9.

* Vaarala O, Saukkonen T, Savilahti E, Klemola T, Akerblom HK. Development of immune response to cow's milk proteins in infants receiving cow's milk or hydrolyzed formula. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:917-23.

von Berg 2003

von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D; German Infant Nutritional Intervention Study Group. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.

Zeiger 1989

Zeiger RS, Heller S. Development of nasal basophilic cells and nasal eosinophils from age 4 months through 4 years in children of atopic parents. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:723-34.

Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.

* Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN, Schatz M. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:72-89.

Citaciones adicionales**Austin 1999**

Austin JB, Kaur B, Anderson HR, Burr M, Harkins LS, Strachan DP, Warner JO. Hay fever, Eczema, and wheeze: a nationwide UK study (ISAAC, international study of asthma and allergies in childhood). *Arch Dis Child* 1999;81:225-30.

Barbee 1998

Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102 Suppl 4:S65-72.

Bergmann 1997

Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP, Wahn V, Zepp F, Wahn U. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 1997;27:752-60.

Bergmann 1998

Bergmann R, Woodcock A. Whole population or high-risk group? Childhood asthma. *Eur Respir J Suppl* 1998;27:9S-12S.

Burks 1989

Burks AW Jr, Brooks JR, Sampson HA. Allergenicity of major component proteins of soybean determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting in children with atopic dermatitis and positive soy challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1135-42.

Carroccio 2000b

Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, Alabrese D, Iacono G. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000;55:574-9.

Darsow 2000

Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:544-51.

David 2000

David TJ. Adverse reactions and intolerance to foods. *Br Med Bull* 2000;56:34-50.

Donnelly 2003

Donnelly A, Snowden HM, Renfrew MJ, Woolridge MW. Commercial hospital discharge packs for breastfeeding women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003*. Oxford: Update Software.

Downs 2001

Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001;84:20-23.

Greisner 1998

Greisner WA 3rd, Settupane RJ, Settupane GA. Natural history of hay fever: a 23-year follow-up of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:271-5.

Gøtzsche 2001

Gøtzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2001*. Oxford: Update Software.

Habbick 1999

Habbick BF, Pizzichini MM, Taylor B, Rennie D, Senthilselvan A, Sears MR. Prevalence of asthma, rhinitis and Eczema among children in 2 Canadian cities: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *CMAJ* 1999;160:1824-8.

Host 1994

Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5 Suppl 5:1-36.

Host 1995

Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995;49 Suppl 1:S13-8.

Huovinen 1999

Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999;115:928-36.

Kilpelainen 2001

Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Validation of a new questionnaire on asthma, allergic rhinitis, and conjunctivitis in young adults. *Allergy* 2001;56:377-84.

Kramer 2001

Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

Kuehni 2001

Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence?. *Lancet* 2001;357:1821-5.

Manfreda 2001

Manfreda J, Becklake MR, Sears MR, Chan-Yeung M, Dimich-Ward H, Siersted HC, Ernst P, Sweet L, Van Til L, Bowie DM, Anthonisen NR, Tate RB. Prevalence of asthma symptoms among adults aged 20-44 years in Canada. *CMAJ* 2001;164:995-1001.

Mortz 2001

Mortz CG, Lauritsen JM, Bindsvlev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:523-32.

Ng 2000

Ng ML, Warlow RS, Chrisanthan N, Ellis C, Walls RS. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). *Clin Exp Allergy* 2000;30:1417-22.

Oddy 1999

Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999;319:815-9.

Ogawa 2000

Ogawa A, Samoto M, Takahashi K. Soybean allergens and hypoallergenic soybean products. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000;46:271-9.

Peat 2000

Peat JK, Toelle BG, Mellis CM. Problems and possibilities in understanding the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106 Suppl 3:S144-52.

Peat 2001

Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax* 2001;56:406-11.

Ravault 2001

Ravault C, Kauffmann F. Validity of the IUATLD (1986) questionnaire in the EGEA study. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:191-6.

Ronmark 2001

Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, Lundback B. Incidence and remission of asthma in schoolchildren: report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies. *Pediatrics* 2001;107:E37 (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/e37>).

Saarinen 1995

Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995;346:1065-9.

Saarinen 2000

Saarinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:400-6.

Sears 1996

Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:392-8.

Sears 1998

Sears MR. Evolution of asthma through childhood. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:82-91.

Sears 2002

Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7.

Sly 1999

Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233-48.

Strachan 1996

Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-9.

Tikkanen 2000

Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, Niinimaki A. Status of children with cow's milk allergy in infancy by 10 years of age. *Acta Paediatr* 2001;89:1174-80.

UNICEF

UNICEF. The state of the World's children: 2001. <http://www.unicef.org/sowc01/tables/> .

Williams 1998

Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood Eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998;139:834-9.

Wright 2001

Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.

Zeiger 1999

Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW Jr, Harden K, Noone S, Martin D, Leung S, Wilson G. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.

GRÁFICOS

Gráficos y tablas

Para ver una tabla o gráfico clicar en el índice el título de la tabla

01 Alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus alimentación con leche materna

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

02 Alimentación temprana a corto plazo con una fórmula hidrolizada versus alimentación con leche materna (niños de bajo riesgo)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

03 Alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Rinitis			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
06 Intolerancia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
07 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

04 Alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (estudios sin cointervención)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Rinitis			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
06 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

05 Alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (niños de bajo riesgo, sin cointervenciones)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

06 Alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (niños de alto riesgo, sin cointervenciones)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Rinitis			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
06 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

07 Alimentación prolongada con una fórmula completamente hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (sin cointervención)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Aumento de peso (g/día)			Diferencia de promedios ponderados (Fija) IC del 95%	

08 Alimentación prolongada con una fórmula parcialmente hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (sin cointervención)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Rinitis			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
06 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
07 Aumento de peso (g/día)			Diferencia de promedios ponderados (Fija) IC del 95%	

09 Alimentación prolongada con una fórmula completamente versus una fórmula parcialmente hidrolizada

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Rinitis			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
06 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
07 Aumento de peso (g/día)			Diferencia de promedios ponderados (Fija) IC del 95%	

10 Alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (alergia confirmada mediante pruebas; sin cointervención)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

11 Alimentación temprana a corto plazo con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (sin cointervención)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

12 Alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca (estudios de buena metodología; sin cointervención)

Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Rinitis			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Alergia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
06 Alergia a la leche de vaca			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
07 Aumento de peso (g/kg/día)			Diferencia de promedios ponderados (Fija) IC del 95%	

13 Alimentación prolongada con una fórmula de soja hidrolizada versus una fórmula de leche de vaca

	Número de	Número de		Efecto del

Título del resultado	estudios	participantes	Métodos estadísticos	tamaño
01 Cualquier alergia			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
02 Asma			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
03 Eccema			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
04 Rinitis			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	
05 Intolerancia alimentaria			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	

CARÁTULA

Fórmulas que contienen proteínas hidrolizadas para la prevención de alergias y de la intolerancia alimenticia en los niños

Revisores de la revisión	Osborn DA, Sinn J
Contribuciones de los revisores(s)	Ambos revisores realizaron en forma independiente la búsqueda en la literatura, obtuvieron los datos y verificaron la exactitud de la revisión.
Número do protocolo primeramente publicado	2002 issue 2
Número de revisión primeramente publicada	2003 issue 4
Fecha de enmienda menor más reciente	Información no ofrecida por el revisor
Fecha de enmienda significativa más reciente	05 Mayo 2003
Cambios más recientes	Información no ofrecida por el revisor
Fecha de los nuevos estudios procurados y no encontrados	Información no ofrecida por el revisor
Fecha de los nuevos estudios encontrado y no incluidos/excluidos	Información no ofrecida por el revisor
Fecha de los nuevos estudios encontrado y incluidos/excluidos	Información no ofrecida por el revisor
Fecha de las conclusiones retificadas	Información no ofrecida por el revisor
Dirección para contacto	Dr John Sinn Hawkesbury Rd Westmead, Sydney NSW AUSTRALIA 2145 Teléfono 02 98458748 Facsimile: 02 9845 5000 E-mail: johnsinn@westgate.wh.usyd.edu.au
Número de la Biblioteca Cochrane	CD003664-ES
Grupo editorial	Cochrane Neonatal Group
Código del Grupo Editorial	NEONATAL

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Fuentes externas de financiación

- Centre for Perinatal Health Services Research, University of Sydney AUSTRALIA

Fuentes internas de financiación

- RPA Newborn Care, Royal Prince Alfred Hospital AUSTRALIA

SINOPSIS

Cuando los recién nacidos no reciben lactancia materna completa, el uso de fórmulas para niños hidrolizadas en lugar de fórmulas normales de leche de vaca o de soja puede reducir la alergia en los recién nacidos y los niños.

Las fórmulas para niños fueron diseñadas para tratar de disminuir las probabilidades del desarrollo de alergia o intolerancia alimentaria. Éstas incluyen las fórmulas hidrolizadas de leche de vaca y de soja. Las fórmulas hidrolizadas modifican la proteína láctea con el objetivo de prevenir la sensibilización o la intolerancia. La revisión de los ensayos no encontró pruebas que apoyen la alimentación con una fórmula hidrolizada para la prevención de alergias en lugar de la lactancia materna completa. En los niños con alto riesgo de alergias que no pueden recibir lactancia materna completa, existen pruebas de que la alimentación con una fórmula hidrolizada en comparación con una fórmula de leche de vaca reduce las alergias en los recién nacidos y los niños, incluida la alergia a la leche de vaca.

[Imprimir](#) | [Cerrar](#)